

## **ANALIZA KLINICZNA**

# **NIWOLUMAB (OPDIVO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z NAWROTOWYM LUB PRZERZUTOWYM PŁASKONABŁONKOWYM RAKIEM JAMY USTNEJ, GARDŁA LUB KRTANI, KTÓRY ULEGŁ PROGRESJI PO LUB W TRAKCIE LECZENIA OPARTEGO NA POCHODNYCH PLATYNY**

Wersja 2.0

Uzupełnienie



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29 września 2017 roku

Analizę uzupełniono w celu dostosowania do zapisów rozporządzenia o minimalnych wymaganiach, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, zgodnie z uwagami zawartymi w piśmie znak OT.4331.6.2018.A1S.4. Uzupełnienie zakończono dnia 26.03.2018r

Kierownik projektu:

Autorzy:

[REDACTED]	kierowanie projektem, założenia metodologiczne analizy, kwalifikacja badań, tekst analizy, wnioski końcowe, dyskusja
[REDACTED]	przeszukanie baz informacji medycznej, analiza abstraktów, kwalifikacja badań, ekstrakcja wyników, tekst analizy
[REDACTED]	strategia wyszukiwania, analiza abstraktów, kwalifikacja badań, ekstrakcja wyników, tekst analizy

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:

Korekta językowa:

Kontrola merytoryczna:

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

### **Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o.o.**

Al. Armii Ludowej 26,  
00-609 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[REDACTED]  
[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>10</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>13</b>
1.1. Cel analizy klinicznej.....	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	13
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>14</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej .....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy .....	14
2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy.....	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	15
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	16
2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej .....	16
2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji.....	17
2.4. Ocena wiarygodności badań.....	17
2.5. Ekstrakcja danych .....	19
2.6. Analiza statystyczna.....	19
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>20</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	20
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych .....	21
3.2.1. Ocena wiarygodności metodologicznej.....	23
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>25</b>
4.1. Analiza skuteczności klinicznej dla porównania NVB względem KCP (metotreksat, docetaksel lub cetuksymab).....	25
4.1.1. Przeżycie całkowite.....	25
4.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS) .....	26
4.1.3. Najlepsza odpowiedź na leczenie .....	26
4.1.4. Jakość życia.....	27
4.1.5. Kontynuacja i przerwanie terapii .....	31
4.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania NVB względem KCP .....	32
4.2.1. AE ogółem .....	33
4.2.2. AE uznane za związane z leczeniem.....	34
4.2.3. SAE.....	36
4.2.4. AE specjalnego zainteresowania .....	40

---

4.2.5. AE prowadzące do przerwania leczenia .....	42
<b>5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>47</b>
5.1. Komunikaty bezpieczeństwa .....	47
5.2. Ostrzeżenia opisane w charakterystyce produktu leczniczego Opdivo .....	49
<b>6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>51</b>
<b>7. WNIOSKI .....</b>	<b>56</b>
<b>8. OGRANICZENIA .....</b>	<b>58</b>
<b>9. DYSKUSJA .....</b>	<b>59</b>
<b>10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU .....</b>	<b>62</b>
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>63</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>66</b>
<b>13. SPIS RYSUNKÓW .....</b>	<b>68</b>
<b>ANEKS A .....</b>	<b>69</b>
A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych .....	69
A.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	72
A.3. Wyniki analizy w podgrupach .....	74
A.4. Szczegółowe wyniki analizy jakości życia .....	77
A.4.1. Wyniki z publikacji głównej (pacjenci z dostępnymi danymi w ocenianych punktach czasowych) .....	77
A.4.2. Wyniki z publikacji dodatkowej (pacjenci z pomiarem wyjściowym i $\geq 1$ pomiarem w kolejnych wizytach) .....	80
A.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa – blokada bazy danych 18.12.2015r. ....	83
A.5.1. AE uznane za związane z leczeniem raportowane po pierwszej blokadzie bazy danych (18.12.2015r.) .....	83
A.5.2. SAE raportowane po pierwszej blokadzie bazy danych (18.12.2015r.) .....	84
A.5.3. AE specjalnego zainteresowania raportowane po pierwszej blokadzie bazy danych (18.12.2015r.) .....	87
A.6. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań .....	89
A.7. Badania wykluczone z analizy klinicznej .....	89
A.8. Skale stosowane w badaniach klinicznych .....	90
A.8.1. Skala ECOG .....	90
A.8.2. Kryteria RECIST v1.1 .....	91
A.8.3. Kryteria irRC .....	93

A.9. Badania kliniczne w toku.....	95
A.10. Skale i formularze do oceny wiarygodności włączonych badań.....	97
A.11. Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	102

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AMSTAR</b>	Skala oceniająca wiarygodność metodologiczną opracowań wtórnych ( <i>A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews</i> )
<b>BMS</b>	Bristol-Myers Squibb
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence interval</i> )
<b>CR</b>	Całkowita odpowiedź na leczenie ( <i>Complete Response</i> )
<b>CRD</b>	Centrum Badań i Rozwoju ( <i>Center for Research &amp; Development</i> )
<b>CTX</b>	Cetuksymab
<b>DCX</b>	Docetaksel
<b>ECOG</b>	Skala sprawności wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
<b>EMA</b>	Europejskiej Agencji Leków ( <i>European Medicine Agency</i> )
<b>EORTC</b>	Kwestionariusz Europejskiej Organizacji ds. Badań i Leczenia Raka ( <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> )
<b>EORTC QLQ-C30</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów onkologicznych ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Core 30</i> )
<b>EORTC QLQ-H&amp;N35</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia u pacjentów z nowotworami głowy i szyi ( <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality-of-life Questionnaire Head and Neck module 35</i> )
<b>EOT</b>	Zakończenie leczenia ( <i>End of treatment</i> )
<b>EQ-5D-3L</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia ( <i>European Quality of Life-5 Dimensions 3 level version</i> )
<b>ESMO</b>	Europejskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej ( <i>European Society of Medical Oncology</i> )

<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HPV</b>	Wirus brodawczaka ludzkiego ( <i>Human Papilloma Virus</i> )
<b>HR</b>	Ryzyko względne ( <i>Hazard Ratio</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention To Treat Analysis</i> )
<b>IVRS</b>	Interaktywny System Odpowiedzi Głosowych ( <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>KCP</b>	Klasyczna Chemioterapia Paliatywna
<b>LLN</b>	Dolna granica normy ( <i>Lower Limit of Normal</i> )
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych ( <i>Medicines and Healthcare Products Regulatory</i> )
<b>MTX</b>	Metotreksat
<b>nb</b>	Liczba pacjentów w grupie badanej, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>Nb</b>	Liczebność grupy badanej
<b>NCCN</b>	Narodowa sieć referencyjnych ośrodków onkologicznych ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>nk</b>	Liczba pacjentów w grupie kontrolnej, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>Nk</b>	Liczebność grupy kontrolnej
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie ( <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number Needed To Treat</i> )
<b>NVB</b>	Niwolumab
<b>OL</b>	Badanie niezaślepienie ( <i>Open label</i> )

<b>ORR</b>	Obiektywna odpowiedź na leczenie ( <i>Objective Response Rate</i> )
<b>OS</b>	Całkowite przeżycie ( <i>Overall survival</i> )
<b>p.c.</b>	powierzchnia ciała
<b>pCODR</b>	Kanadyjska grupa ekspertów oceniających technologie medyczne stosowane w onkologii ( <i>pan-Canadian Oncology Drug Review</i> )
<b>PD</b>	Progresja choroby ( <i>Progressive disease</i> )
<b>PD-1</b>	Białko programowanej śmierci komórkowej-1 ( <i>Programmed Cell Death Protein -1</i> )
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji choroby ( <i>Progression Free Survival</i> )
<b>PICO</b>	Akronim pytania klinicznego: populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne ( <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> )
<b>PR</b>	Częściowa odpowiedź na leczenie ( <i>Partial response</i> )
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RB</b>	Korzyść względna ( <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badania kliniczne ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RD</b>	Różnica ryzyka ( <i>Risk Difference</i> )
<b>RECIST</b>	Kryteria odpowiedzi na leczenie w terapii guzów litych ( <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumours</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative Risk</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie działania niepożądane ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SD</b>	Stabilizacja choroby ( <i>Stable disease</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )



<b>SEOM</b>	<i>Hiszpańskie Stowarzyszenie ds. Onkologii Medycznej (Spanish Society of Medical Oncology)</i>
<b>TGA</b>	Australijski Urząd ds. Produktów Terapeutycznych ( <i>Therapeutic Goods Administration</i> )
<b>TRAE</b>	Działania niepożądane związane z leczeniem ( <i>Treatment Related Adverse Events</i> )
<b>TSH</b>	Hormon tyreotropowy ( <i>Thyroid Stimulating Hormone</i> )
<b>ULN</b>	Powyżej normy ( <i>Upper Limit of Normal</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
<b>VAS</b>	Wizualna skala analogowa ( <i>Visual Analogue Scale</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu (NVB) w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

### ■ Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnego badania klinicznego (CheckMate\_141), odnalezione w wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i in.). Niniejsza analiza została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach analizy klinicznej poszukiwano randomizowanych badań klinicznych (RCT) umożliwiających porównanie skuteczności klinicznej niwolumabu (NVB, preparat Opdivo) względem klasycznej chemioterapii paliatywnej dobieranej przez lekarza prowadzącego (KCP). Wybór KCP jako komparatora spełnia zarówno zalecenia zawarte w wytycznych AOTMiT (technologia odpowiadająca praktyce klinicznej w Polsce oraz najtańsza) oraz jest zgodny z minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia.

### ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1132 pozycje literaturowe (w tym powtarzające się tytuły). Weryfikacji poddano także strony towarzystw naukowych i rejestry badań klinicznych. Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało 1 badanie RCT otwartej próby porównujące **NVB vs KCP** (CheckMate\_141) w leczeniu nawrotowego raka głowy i szyi u chorych po niepowodzeniu terapii pochodnymi platyny. Populację docelową w badaniu stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub rozsiałym nowotworem płaskonabłonkowym jamy ustnej, gardła (bez części nosowej gardła) lub krtani, i mierzalną chorobą wg kryteriów RECIST. Do badania włączano pacjentów ze stwierdzoną progresją lub wznową choroby w ciągu 6 miesięcy od chemioterapii opartej na pochodnych platyny oraz ze stopniem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, właściwą czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek. Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany był w obrębie jamy ustnej (48,5%), gardła (35,5%) oraz krtani (13,6%). Natomiast wcześniejsze leczenie obejmowało radioterapię (91,4%) oraz jedną (45,4%), dwie (34,6%) lub co najmniej trzy linie terapii ogólnej (19,9%). Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania przewagi niwolumabu nad terapią standardową w odniesieniu do przeżycia całkowitego stanowiącego pierwszorzędowy punkt końcowy. Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 3 punkty w 5-punktowej skali Jadad. Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego oceniono na niskie; jedynie w przypadku oceny punktów drugorzędowych wskazano brak podwójnego zaślepienia może wiązać się z wysokim ryzykiem błędu systematycznego.

## Wyniki analizy klinicznej

### Wyniki analizy skuteczności klinicznej

NVB w porównaniu z KCP w istotny statystycznie sposób **wydłużył przeżycie całkowite**, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy analizy, prowadząc do 29-procentowej redukcji ryzyka zgonu (mediana: 7,7 vs 5,1 mies.; **HR = 0,71 [0,55; 0,90]**; **p = 0,005**). Znamienne przewagę NVB w porównaniu z KCP wykazano także w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** (ORR; **RB = 2,30 [1,05; 5,07]**). W przypadku częściowej jak i całkowitej odpowiedzi na leczenie różnice pomiędzy grupami były numerycznie wyższe na korzyść NVB, jednak nie uzyskały istotności statystycznej. Nie odnotowano istotnych statystycznych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana: 2,0 mies. vs 2,3 mies.; HR = 0,87 [0,69; 1,11]) oraz odsetka pacjentów, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby.

### Wyniki oceny jakości życia pacjentów

Jakość życia mierzona wg kwestionariuszy EORTC QLQ-H&N35, EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-3L w większości ocenianych domen była wyższa u pacjentów stosujących NVB niż TS. Istotną statystycznie przewagę NVB po 15 tyg. obserwacji odnotowano w domenach funkcjonowania fizycznego, w rolach życiowych, poznawczych i społecznych, zdrowia ogólnego, zmęczenia, duszności, bezsenności, spadku apetytu, zaburzeń sensorycznych, utraty wagi, trudności z kontaktami towarzyskimi, poczucia bycia chorym, gęstej śliny, stosowania suplementów odżywczych i środków przeciwbólowych oraz wizualnej skali analogowej (VAS).

### Wyniki analizy bezpieczeństwa

NVB charakteryzował się korzystniejszym od KCP profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do działań niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (TRAE) (62% vs 79%; **RR = 0,78 [0,68; 0,90]**), w tym:

- zdarzeń o nasileniu stopnia 3/4 (15% vs 36%; **RR = 0,42 [0,29; 0,63]**),
- epizodów SAE (7% vs 15%; **RR = 0,47 [0,25; 0,89]**),
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (22% vs 44%; **RR = 0,50 [0,36; 0,69]**),
- zaburzeń ogólnych i zdarzeń w miejscu podania (26% vs 45%; **RR = 0,57 [0,43; 0,77]**) (w tym stopnia 3/4 (3% vs 8%; **RR = 0,31 [0,11; 0,86]**),
- zaburzeń skóry i tkanek podskórnych o nasileniu stopnia 3/4 (**RR = 0,04 [0,002; 0,77]**),
- zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (8% vs 23%; **RR = 0,33 [0,19; 0,57]**) (w tym stopnia 3/4 (3% vs 14%; **RR = 0,22 [0,09; 0,52]**))
- zaburzeń układu nerwowego (4% vs 15%; **RR = 0,25 [0,11; 0,54]**).

Ponadto NVB znamienne rzadziej prowadził do wystąpienia działań niepożądanych ogółem (niezależnie od związku z przyjmowaną terapią) stopnia 3/4 (48% vs 62%; **RR = 0,77 [0,63; 0,94]**), a także następujących działań w stopniu nasilenia 1/5:

- anemii (20% vs 35%; **RR = 0,58 [0,41; 0,83]**)
- astenii (11% vs 23%; **RR = 0,47 [0,28; 0,78]**).

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ogółem stopnia 1/5 niezależnie od związku z przyjmowanym leczeniem, w tym zdarzeń określanych jako SAE, a także epizodów prowadzących do przedwczesnego przerwania terapii.

Szczegółowa analiza zdarzeń określanych jako SAE wykazała, iż NVB w porównaniu z KCP charakteryzuje się niższym ryzykiem zakażeń i zarażeń związanych z terapią (0,4% vs 5%, RR = **0,08 [0,01; 0,64]**), w tym epizodów o nasileniu stopnia 3/ 4. (0,4% vs 4,5%, RR = **0,09 [0,01; 0,80]**). Z kolei zaburzenia metabolizmu i odżywiania, a także zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego niezależnie od związku z terapią raportowano częściej w grupie NVB.

## ■ Wnioski końcowe

**NVB jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. W tak zdefiniowanej populacji chorych NVB w porównania z chemioterapią paliatywną znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, poprawia jakość życia oraz redukuje ryzyko działań niepożądanych związanych z leczeniem.** Objęcie refundacją NVB ze środków publicznych w populacji docelowej pozwoli na dostęp do jedynej terapii o udowodnionej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa w stosunku do aktualnego postępowania medycznego.

## 1. WSTĘP

### 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa niwolumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną u dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

### 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej: schemat PICO

Obszar	Definicja
Populacja	Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny
Oceniana interwencja	Niwolumab (Opdivo) <i>i.v.</i> w dawce 3 mg/kg m.c.
Komparatory	Klasyczna chemioterapia paliatywna dobierana według decyzji lekarza
Punkty końcowe	<b>Analiza skuteczności</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Przeżycie całkowite (OS) – pierwszorzędowy punkt końcowy</li><li>• Przeżycie wolne od progresji (PFS)</li><li>• Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li><li>• Odpowiedź na leczenie (całkowita, częściowa)</li><li>• Progresja choroby (PD)</li><li>• Stabilna choroba (SD)</li><li>• Kontynuacja terapii</li><li>• Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&amp;N35, EQ-5D-3L)</li></ul> <b>Analiza bezpieczeństwa</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Działania niepożądane ogółem</li><li>• Ciężkie działania niepożądane</li><li>• Działania niepożądane związane z leczeniem</li><li>• Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia</li><li>• Działania niepożądane prowadzące do zakończenia terapii</li><li>• Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia</li></ul>

## 2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

#### 2.2.1. Kryteria włączenia badań do analizy

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### Populacja

- Dorośli pacjenci z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

#### Oceniana interwencja

- Niwolumab (Opdivo) podawany dożylnie w dawce 3 mg/kg m.c. co 2 tygodnie.

#### Komparatory

Klasyczna chemioterapia paliatywna dobierana według decyzji lekarza

#### Punkty końcowe

*Analiza skuteczności:*

- Przeżycie całkowite (OS),
- Przeżycie wolne od progresji (PFS),
- Odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),

- Odsetek pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie (CR),
- Odsetek pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie (PR),
- Odsetek pacjentów ze stabilną chorobą (SD),
- Odsetek pacjentów z progresją (PD),
- Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie,
- Czas trwania odpowiedzi na leczenie,
- Kontynuacja terapii,
- Jakość życia (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-H&N35, EQ-5D-3L).

#### *Analiza bezpieczeństwa:*

- Działania niepożądane ogółem,
- Ciężkie działania niepożądane
- Działania niepożądane związane z leczeniem,
- Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu nasilenia,
- Działania niepożądane prowadzące do utraty z badania,
- Działania niepożądane z podziałem na poszczególne zdarzenia.

#### **Metodyka badań klinicznych**

- Randomizowane badania kliniczne,
- Przeglądy systematyczne i metaanalizy.

#### **Pozostałe kryteria włączenia**

- Badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,
- Publikacje dostępne w postaci pełnotekstowej,
- Badania prowadzone u ludzi.

#### **2.2.2. Kryteria wykluczenia badań z analizy**

- Badania rekrutujące pacjentów wcześniej nieleczonych,
- Badania, w których niwolumab podawano w dawce niezgodnej z ChPL,
- Przeglądy niesystematyczne, prace pogładowe,
- Badania nierandomizowane i opisowe,
- Prace dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych,
- Prace ukierunkowane wyłącznie na ocenę wyników badań laboratoryjnych.

### **2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych**

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia

i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów w celu ograniczenia ilości odnalezionych danych.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została potwierdzona przez drugiego analityka. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie A.1 (strona 69).

### 2.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [1] Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez PubMed),
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- Rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),



- Stronę internetową CRD,
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA, URPL, MHRA, TGA),
- Strony internetowe towarzystw i organizacji onkologicznych (PTOK, ESMO, NCCN, UKNMG, SEOM),
- Stronę internetową producenta leku (BMS).

Ostatnie pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono 23 sierpnia 2017 r. Przeszukane bazy danych, strony internetowe oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.1). Przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzone 28 września 2017 roku wskazało na brak nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

### 2.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie, przez dwóch analityków biorących udział w projekcie. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Weryfikacja doniesień naukowych na podstawie pełnych tekstów (etap II) była dokonywana przez dwóch analityków. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka.

W analizie klinicznej wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych.

## 2.4. Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad oraz narzędzia zaproponowanego przez Cochrane Collaboration dedykowanego do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego. Formularz skali Jadad oraz kryteria oceny zgodnie z *Cochrane Handbook* przedstawiono w Aneksie A.10 (str. 97).

Według skali Jadad współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 pkt, stanowiąc sumę punktów przyznanych w zależności od spełnienia następujących kryteriów:

- obecności i prawidłowości metody randomizacji,
- obecności i prawidłowości metody zaślepienia,
- prawidłowości opisu utraty pacjentów z badania i okresu obserwacji.

Przyjęta skala oceny wiarygodności badań różnicuje publikacje w zależności od ich prawidłowego zaplanowania i przeprowadzenia, co zapewnia obiektywność i precyzję uzyskanych wyników. Randomizacja i zaślepienie pozwalają na eliminację lub istotne zmniejszenie roli potencjalnych czynników zakłócających (wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena

kliniczna i zachowanie lekarza badającego itp.). Podanie pełnych informacji o utracie pacjentów z okresu obserwacji umożliwia zastosowanie analizy ITT (*intention-to-treat*). Zapobiega to potencjalnym odchyleniom wyników poprzez nieuzasadnione wykluczanie pacjentów z badania na skutek świadomego bądź nieświadomego działania osób przeprowadzających badanie.

Narzędzie zaproponowane przez The Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach RCT w następujących obszarach:

- selekcji pacjentów (*selection bias*) – ocenie podlega proces randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- przeprowadzania badania (*performance bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu uczestników i personelu medycznego (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- detekcji (*detection bias*) – oceniane na podstawie informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki (jeśli ma ono wpływ na raportowane wyniki),
- utraty z badania (*attrition bias*) – oceniane na podstawie kompletności danych uzyskanych w badaniu,
- raportowania wyników (*reporting bias*) – oceniane na podstawie uzyskanych informacji o selektywnym raportowaniu wyników,
- innych obszarach, które mogą mieć wpływ na wiarygodność badania.

Ocena ryzyka polega na przyporządkowaniu jednego z trzech poziomów ryzyka: niskiego, wysokiego, nieznanego/niejasnego dla każdego z rozpatrywanych obszarów. Szczegółowe kryteria oceny błędu systematycznego zgodnie z *Cochrane Handbook* przedstawiono w Aneksie A.10 (str. 97). [2] Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (MKS, MB), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (formularz przedstawiono w Aneksie A.10 (str. 97)). [3] Oceny dokonał jeden analityk (MKS).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, ogólny stan zdrowia, lokalizacji guza pierwotnego, wcześniejsza terapia),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, okres obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, kierunek badania, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania).

## 2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywało dwóch analityków wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie A.10 (str. 100). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innych analityków.

## 2.6. Analiza statystyczna

Wyniki porównania interwencji względem komparatora w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie.

Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p lub/ oraz hazardów względnych (HR) dla punktów końcowych typu czas do wystąpienia zdarzenia (m.in. PFS, OS).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ( $p \leq 0,05$ ).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

### 3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH

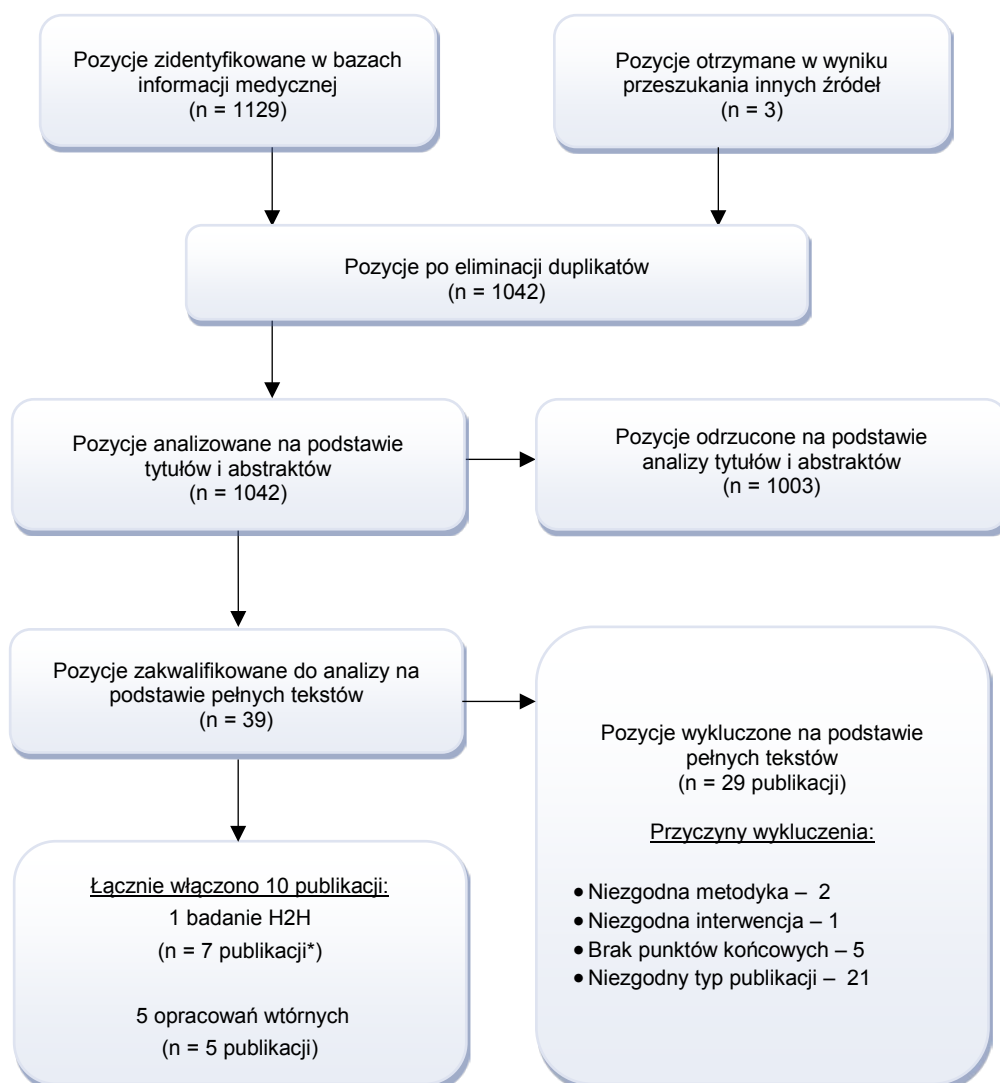
#### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej, stron internetowych towarzystw naukowych oraz wybranych agencji lekowych zidentyfikowano łącznie **1131** pozycji, w tym powtarzające się tytuły i abstrakty, z których po eliminacji duplikatów pozostało **1041** pozycji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano **38** publikacji. Ostatecznie, kryteria włączenia do analizy spełniło **1** badanie RCT (Tabela 2). W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano również **4** opracowania wtórne oceniające niwolumab w przedmiotowej populacji. Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (**Rysunek 1**). Nie odnotowano istotnych niezgodności pomiędzy analitykami podczas procesu selekcji badań w oparciu o pełne teksty.

Tabela 2.  
Badanie włączone do analizy klinicznej

Badanie (Akronim)	Metodyka (faza badania)	Interwencje i schemat badania	[Ref.]
Ferris 2016	RCT (III faza)	<b>Niwolumab</b> (3mg/kg co 2 tyg. <i>i.v.</i> ) vs. Klasyczna chemioterapia paliatywna obejmująca monoterapię jednym z następujących leków wybieranych przez badacza: <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>metotreksat</b> <i>i.v.</i> w dawce 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub</li><li>• <b>docetaksel</b> <i>i.v.</i> w dawce 30-40 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub</li><li>• <b>cetuksymab</b> <i>i.v.</i> w dawce początkowej 400 mg p.c., a następnie podtrzymującej 250 mg p.c.</li></ul>	[4–10]

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań**



\* w tym dwie publikacje włączone jako przeglądy systematyczne

### 3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące niwolumab z klasyczną chemioterapią paliatywną, obejmującą metotreksat, cetuksymab lub docetaksel:

- Ferris 2016 [4–10]

Badanie Ferris 2016 zaprojektowano jako wieloośrodkową, otwartą, randomizowaną próbę kliniczną, przeprowadzoną w schemacie grup równoległych.

Populację docelową badania stanowili dorośli pacjenci w wieku  $\geq 18$  lat z histologicznie potwierdzonym nawrotowym lub rozsiałym nowotworem płaskonabłonkowym głowy i szyi w obrębie jamy ustnej, gardła lub krtani, niepodlegających terapii mającej na celu wyleczenie (chirurgia lub radioterapia w połączeniu z chemioterapią lub bez). Kryteria kwalifikacyjne wymagały stwierdzenia progresji lub wznowy choroby

w ciągu 6 miesięcy od chemioterapii opartej na pochodnych platyny podawanej jako terapia adjuwantowa (np. w połączeniu z radioterapią po zabiegu chirurgicznym), pierwotna (np. w połączeniu z radioterapią), w terapii nawrotów choroby, jak i u chorych ze stadium rozsiałym. Ponadto kryteria włączenia obejmowały wyłącznie pacjentów ze stopniem sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, właściwą czynnością szpiku kostnego, wątroby i nerek oraz mierzalną chorobą według kryteriów RECIST.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 60 lat. Stan sprawności wg skali ECOG u przeważającej większości pacjentów oceniono na 1 (78%). Guz pierwotny najczęściej zlokalizowany był w obrębie jamy ustnej (48,5%), gardła (35,5%) lub krtani (13,6%). Wcześniejsze leczenie obejmowało radioterapię (91,4%) oraz jedną (45,4%), dwie (34,6%) lub co najmniej trzy linie terapii ogólnej (19,9%). Zgodnie z informacją zawartą w publikacji grupy były porównywalne pod względem większości cech demograficznych, przy czym odsetek osób mających co najmniej 65 lat oraz pacjentów nigdy niepalących były wyższe w grupie klasycznej chemioterapii paliatywnej. Łącznie do badania włączono 361 pacjentów, z czego do ramienia NVB zrandomizowano 240 pacjentów a do ramienia z KCP 121 chorych.

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił niwolumab (NVB) podawany w dawce 3 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie w postaci wlewu dożylnego. Klasyczna chemioterapia paliatywna (KCP) obejmowała cotygodniowe dożylne wlewy jednego z następujących leków: metotreksatu w dawce 40-60 mg/m<sup>2</sup> p.c., docetakselu w dawce 30-40 mg/m<sup>2</sup> p.c., lub cetuksymabu w dawce wysycającej 400 mg/m<sup>2</sup> p.c. i podtrzymującej 250 mg/m<sup>2</sup> p.c. Leczenie prowadzono do momentu wystąpienia nieakceptowalnego toksycznego efektu leku lub stwierdzenia progresji choroby, przy czym terapia niwolumabem mogła być kontynuowana pomimo stwierdzenia klinicznej lub radiograficznej progresji.

**Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było przeżycie całkowite**, zdefiniowane jako czas od randomizacji do wystąpienia zgonu bez względu na przyczynę. Dodatkowo, w badaniu oceniano przeżycie wolne od progresji, czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie, zależność nasilenia uzyskiwanego efektu od poziomu PD-L1 i statusu zakażenia HPV, oraz parametry dotyczące jakości życia, a także dokonano oceny profilu bezpieczeństwa. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania różnicy pomiędzy niwolumabem oraz klasyczną chemioterapią w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego (analiza typu *superiority*). Wyniki dotyczące skuteczności analizowano zgodnie z intencją leczenia (ITT), natomiast w analizie bezpieczeństwa zastosowano zmodyfikowaną analizę ITT, uwzględniającą pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leku. Dodatkowo w przeprowadzono analizę wrażliwości przedstawiającą wyniki po wykluczeniu cetuksymabu, jednakże ze względu na jej eksploracyjny charakter nie może ona stanowić podstawy do wnioskowania o skuteczności niwolumabu (Rozdz. A.3).

Szczegółową charakterystykę badania zaprezentowano w Aneksie (Rozdział A.2), natomiast w tabeli poniżej zebrano najważniejsze informacje z jej zakresu (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Typ badania	INT/ dawka	N	Wiek (lat)	M (%)	Liczba wcześniejszych terapii ogólnych (%)	Wcześniejsze leczenie CTX (%)	Jadad
Ferris 2016	RCT, OL	NVB 3mg/kg EOT <i>i.v.</i>	240	59 [29-83]	82%	1 (44%), 2 (33%), ≥3 (22,5%)	62,5%	3/5
		MTX 40-60 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> DCX 30-40 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> CTX 400 mg p.c. → 250 mg <i>i.v.</i>	121	61 [28-78]	85%	1 (48%), 2 (37%), ≥3 (15%)	59,5%	

### 3.2.1. Ocena wiarygodności metodologicznej

Wiarygodność metodologiczna badania została oceniona na 3 punkty w 5-punktowej skali Jadad. Pacjenci przydzieleni zostali do ramion niwolumabu oraz klasycznej chemioterapii paliatywnej w sposób losowy, odpowiednio w stosunku 2:1 z wykorzystaniem randomizacji blokowej ze stratyfikacją, ze względu na wcześniejsze leczenie cetuksymabem. W publikacji przedstawiono szczegółowe informacje odnośnie do liczby pacjentów utraconych z badania w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn utraty. Ocenę wiarygodności obniżono ze względu na brak zaślepienia.

Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzona została zgodnie z procedurą zaproponowaną przez The Cochrane Collaboration (opis w Aneksie, Rozdział A.10). [2]

Randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem kodu wygenerowanego przez komputer przy użyciu narzędzi interaktywnych, co minimalizuje ryzyko popełnienia błędu w obszarach randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji. Badanie ukierunkowano na ocenę całkowitego przeżycia, które jest punktem końcowym o charakterze obiektywnym, wolnym od efektu placebo. Uznano więc, iż brak zaślepienia interwencji oraz oceny wyników w przypadku tego punktu nie wpływa na ryzyko błędu systematycznego. Z kolei w przypadku punktów drugorzędowych (przeżycie wolne od progresji, punkty oceniane przez pacjenta, jakość życia, działania niepożądane) posiadających w znacznej mierze charakter subiektywny uznano, iż brak zaślepienia wiąże się z wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniu przedstawiono pełne dane dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego, zaś w ramach analizy statystycznej uwzględniano wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Szczegółowe wyniki oceny błędu statystycznego zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 4.**  
**Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ferris 2016 na podstawie Cochrane Handbook**

Element oceny	Ryzyko	Uzasadnienie
Proces randomizacji	N	Randomizacja metodą permutowanych bloków ze stratyfikacją
Ukrycie kodu alokacji	N	Alokacja ukryta przy użyciu systemu IVRS

	Element oceny	Ryzyko	Uzasadnienie
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	N	Brak zaślepienia; nie ma wpływu na wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. całkowitego przeżycia (obiektywny)
	Zaślepienie oceny wyników	N	Brak zaślepienia; nie ma wpływu na wyniki pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. całkowitego przeżycia (obiektywny)
Drugorzędowy punkt końcowy	Zaślepienie pacjentów i personelu medycznego	W	Brak zaślepienia; możliwy wpływ na ocenę wyników
	Zaślepienie oceny wyników	W	Brak zaślepienia; możliwy wpływ na ocenę wyników
	Kompletność danych	N	Utrata z badania 14/361 (3,9%); opis prawidłowy, analiza ITT (skuteczność) i mITT (bezpieczeństwo)
	Selektywne raportowanie wyników	N	Zaprezentowano pierwszorzędowy punkt końcowy oraz szczegółowe dane dotyczące bezpieczeństwa
	Inne	N	Nie stwierdzono

N – niskie; NJ – nie jasne; W – wysokie



## 4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ

### 4.1. Analiza skuteczności klinicznej dla porównania NVB względem KCP (metotreksat, docetaksel lub cetuksymab)

#### 4.1.1. Przeżycie całkowite

Wyniki analizy śródkresowej (blokada bazy danych: 18.12.2015) wykazały, iż NVB w porównaniu z KCP w istotny statystycznie sposób **wydłuża przeżycie całkowite redukując hazard względny dla zgonu (HR = 0,70 [0,51; 0,96]; p=0,0101)**, co oznacza, iż w badanym okresie wśród pacjentów leczonych NVB **ryzyko wystąpienia zgonu jest o 30% niższe** od analogicznego ryzyka wśród pacjentów leczonych chemioterapią paliatywną. Późniejsza analiza (blokada bazy danych: 20.09.2016) wskazała na utrzymującą się przewagę **NVB nad KCP w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego (HR = 0,71 [0,55; 0,90]; p=0,005)** (Tabela 5).

Odsetek zgonów w obu analizach był znamienne statystycznie niższy w grupie otrzymującej NVB niż w grupie KCP (Tabela 6).

**Tabela 5.**  
Przeżycie całkowite dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Blokada bazy danych [data]	NVB		KCP		HR [95% CI]	P
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
OS [miesiące]	18.12.2015		7,5 [5,5; 9,1]		5,1 [4,0; 6,0]	<b>0,70 [0,51; 0,96]<sup>ab</sup></b>	0,0101 <sup>ab</sup>
		240		121		<b>0,69 [0,53; 0,91]<sup>c</sup></b>	bd
	20.09.2016		7,7 [5,7; 8,8]		5,1 [4,0; 6,2]	<b>0,71 [0,55; 0,90]</b>	0,005

a) wynik uzyskany na podstawie analizy regresji Coxa ze stratyfikacją przy 97,73% CI,

b) poziom istotności statystycznej dla OS w niniejszej analizie śródkresowej wynosił p=0,0227;

c) wynik uzyskany na podstawie analizy regresji Coxa bez stratyfikacji przy 95% CI,

**Tabela 6.**  
Ryzyko zgonu dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	OI [mies.]	NVB		KCP		RR [95% CI]	NNT [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Zgon	18.12.2015	133/240 (55)	85/121 (70)	<b>0,79 [0,67; 0,93]</b>	<b>7 [4; 23]</b>		
	20.09.2016	184/240 (77)	105/121 (87)	<b>0,88 [0,80; 0,97]</b>	<b>10 [6; 49]</b>		

#### 4.1.2. Przeżycie wolne od progresji (PFS)

W żadnej z przeprowadzonych dotychczas analiz śródkresowych nie wykazano różnic pomiędzy NVB oraz KCP w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, zdefiniowanego jako czas do zgonu lub wystąpienia pierwszej progresji wg kryteriów RECIST (Tabela 7).

Przy interpretacji uzyskanego wyniku należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immunoonkologicznych. Interwencje te mogą charakteryzować się wydłużonym czasem do pojawienia się mierzalnej odpowiedzi, a także mogą indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza, wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, które według tradycyjnych kryteriów oceny odpowiedzi (RECIST) mogą być nieprawidłowo oceniane jako progresja choroby. [11]

W każdej z analiz śródkresowych ryzyko progresji lub zgonu w populacji ogólnej było porównywalne pomiędzy grupami (Tabela 8).

Tabela 7.  
Przeżycie wolne od progresji dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Blokada bazy danych [data]	NVB		KCP		HR [95% CI]	p
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
PFS [miesiące]	18.12.2015	240	2,0 [1,9; 2,1]	121	2,3 [1,9; 3,1]	0,89 [0,70; 1,13]	0,32
	20.09.2016		2,0 [1,9; 2,1]		2,3 [2,0; 3,1]		

a) mediana [zakres]

Tabela 8.  
Ryzyko progresji lub zgonu dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Blokada bazy danych [data]	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD [95% CI]
		n/N (%)	n/N (%)		
Odsetek PFS	18.12.2015	190/240 (79)	103/121 (85)	0,93 [0,84; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,02]
	20.09.2016	204/240 (85)	104/121 (86)		

a) mediana [zakres]

#### 4.1.3. Najlepsza odpowiedź na leczenie

NVB w porównaniu do KCP w istotny statystycznie sposób zwiększał prawdopodobieństwo uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (13% vs 6%; **RB = 2,30 [1,05; 5,07]**). Podobnie w przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie odnotowano istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie NVB niż w KCP, natomiast różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby pacjentów z całkowitą odpowiedzią na leczenie nie uzyskały znaczenia statystycznego. Stabilizację choroby zaobserwowano u większego odsetka pacjentów leczonych z wykorzystaniem KCP. Odsetek chorych, u których w trakcie badania stwierdzono progresję choroby wg kryteriów RECIST bez wcześniejszego uzyskania odpowiedzi lub stabilizacji choroby, był porównywalny w obu grupach (Tabela 9), przy czym przy interpretacji tego

wyniku należy wziąć pod uwagę specyfikę działania leków immunoonkologicznych mogących indukować wzmożoną odpowiedź immunologiczną, objawiającą się przejściowym zwiększeniem objętości guza, wynikającą z nacieku komórek immunologicznych, a nie rzeczywistej progresji guza. [11]

W przypadku czasu potrzebnego do uzyskania odpowiedzi na leczenie nie odnotowano różnic pomiędzy grupami (Tabela 10). Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie była numerycznie wyższa w grupie stosującej NVB (mediana 9,7 vs 4,0), jednak w analizowanych publikacjach nie przedstawiono porównania statystycznego pomiędzy grupami (Tabela 10).

**Tabela 9.**  
Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenia dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Blokada bazy danych [data]	NVB		KCP	
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB/RR/OR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
Odpowiedź obiektywna (ORR)		32/240 (13)	7/121 (6)	RB = 2,30 [1,05; 5,07] OR = 2,49 [1,07; 5,82] <sup>a</sup>	NNT = 14 [8; 64]
Odpowiedź całkowita (CR)	05.05.2016 20.09.2016	6/240 (3)	1/121 (1)	RB = 3,03 [0,37; 24,84]	0,02 [-0,01; 0,04]
Odpowiedź częściowa (PR)	<sup>b</sup>	26/240 (11)	6/121 (5)	RB = 2,18 [0,92; 5,16]	NNT = 18 [9; 279]
Stabilna choroba		55/240 (23)	43/121 (36)	RB = 0,64 [0,46; 0,90]	NNH= 7 [4;38]
Progresja choroby		100/240 (42)	42/121 (35)	RR = 1,20 [0,90; 1,60]	0,07 [-0,04; 0,17]

a) iloraz szans obliczony metodą Mentel-Haenszel ze stratyfikacją – wartość zaprezentowana w raporcie EPAR;  
b) w obu analizach uzyskano tożsame wyniki

**Tabela 10.**  
Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	NVB		KCP		WMD [95%CI]
	N	Mediana [zakres]	N	Mediana [zakres]	
Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie [miesiące]		2,1 [1,8-7,4]		2,0 [1,9-4,6]	bd
	32	3,0 (1,6) <sup>a</sup>	7	2,4 (1,0) <sup>a</sup>	0,60 [-0,33; 1,13]
Czas trwania uzyskanej odpowiedzi [miesiące]		9,7 [5,6-NR]		4,0 [2,9-NR]	bd

NR – nie osiągnięto;  
a) średnia (SD)

#### 4.1.4. Jakość życia

Wyniki dotyczące oceny jakości życia raportowano w dwóch publikacjach, tj. Ferris 2016 (publikacja główna) i Harrington 2017 (publikacja dodatkowa). W publikacji głównej analizę prowadzono na wszystkich zrandomizowanych pacjentach, dla których dostępne były dane w ocenianych punktach czasowych, natomiast w publikacji dodatkowej do analizy włączono wyłącznie pacjentów poddanych ocenie wyjściowej, u których wykonano dodatkowo co najmniej 1 pomiar na kolejnych wizytach. W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy z publikacji głównej, która prezentuje dane na

wyższej liczbie pacjentów, natomiast wyniki analizy raportowane w publikacji dodatkowej zaprezentowano w Rozdziale A.2. Obie analizy przeprowadzono w oparciu o dane uzyskane z analizy śródkresowej z blokadą bazy danych w dniu 05.05.2016 r.

Analizę jakości życia przeprowadzono w oparciu o trzy kwestionariusze punktowe, tj. EORTC QLQ-C30, EORTC-H&N35 i EQ-5D-3L, spośród których EORTC-H&N35 jest modulem kwestionariusza EORTC QLQ-C30 specyficznym dla nowotworów głowy i szyi. Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 umożliwił ocenę upośledzenia funkcji fizycznych, czynnościowych, emocjonalnych, poznawczych, społecznych oraz określenie stopnia pogorszenia ogólnego stanu zdrowia w ocenie pacjenta. Objawy typowe dla nowotworów głowy i szyi oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35. Użyteczność stanu zdrowia oceniano z wykorzystaniem wizualnej skali analogowej kwestionariusza EQ-5D-3L. Szczegółowy opis zastosowanych skal przedstawiono w Rozdziale A.10.

#### 4.1.4.1. EORTC-QLQ-C30

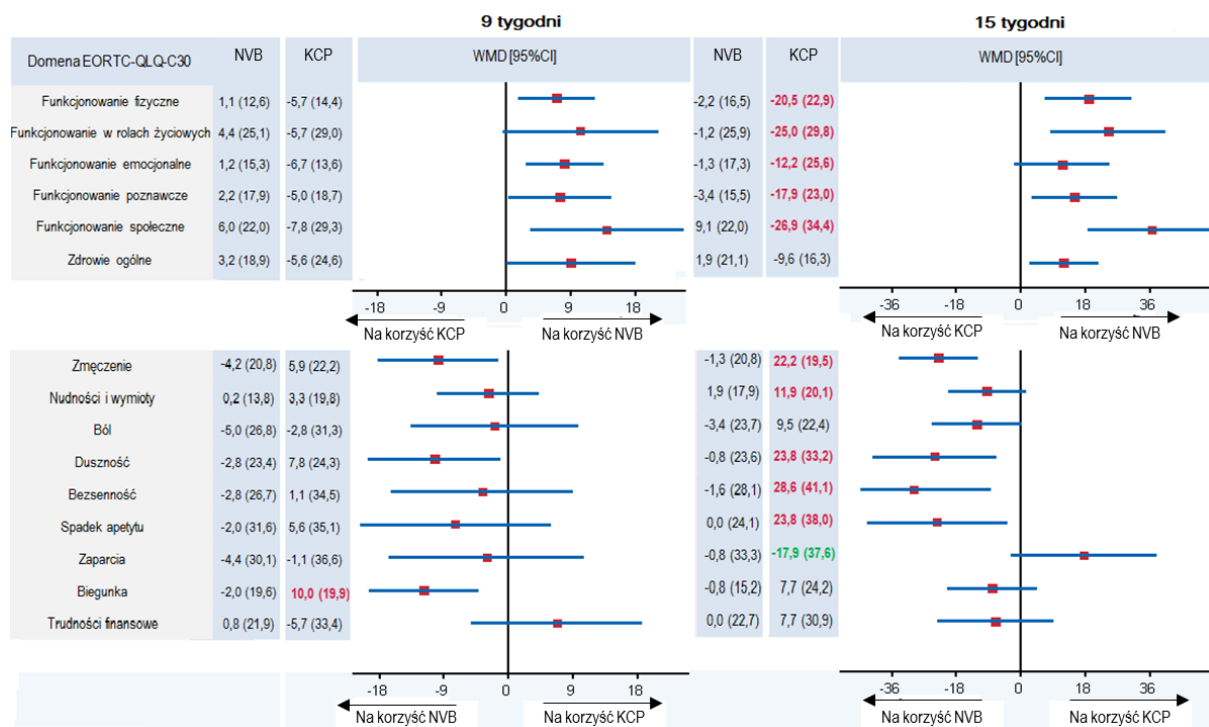
Na początku badania oceny wszystkich domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 były porównywalne w obu badanych grupach. Dla każdego z ocenianych okresów obserwacji, tj. po 9, 15 oraz 21 tygodniach, NVB wykazał stabilizację lub trend w kierunku poprawy w odniesieniu do domen oceniających obszary funkcjonowania oraz dolegliwości zdrowotnych względem wartości wyjściowych. Dla żadnej z ocenianych domen nie odnotowano klinicznie istotnego pogorszenia w grupie NVB. Natomiast wśród chorych przydzielonych do KCP odnotowano klinicznie istotne pogorszenie<sup>1</sup> jednej domeny (biegunka) w 9. tyg., dziesięciu domen (funkcjonowanie fizyczne, w rolach życiowych, emocjonalne, poznawcze, społeczne oraz zmęczenie, nudności i wymioty, duszność, bezsenność utrata apetytu) w 15. tyg. oraz 3. domen (funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, społeczne oraz duszność) w 21. tyg. Istotna klinicznie poprawa w grupie KCP wystąpiła wyłącznie w odniesieniu do zaparć w 15. tyg. obserwacji (Rysunek 2, Tabela 28).

Analiza porównawcza wykazała znamienne statystycznie przewagę NVB nad KCP w odniesieniu do szeregu domen odnoszących się zarówno do funkcjonowania pacjentów, jak i odczuwania dolegliwości w 9. i/lub 15 tyg. obserwacji. W 21. tyg. NVB nadal wykazywał istotną statystycznie przewagę nad KCP w odniesieniu do funkcjonowania fizycznego i społecznego oraz wpłynął na istotną statystycznie poprawę w odniesieniu do zaparć. W ciągu całego okresu analizy nie odnotowano przewagi KCP nad NVB w dla żadnej z ocenianych domen kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 (Rysunek 2, Tabela 28).

Wnioski płynące z analizy obejmującej pacjentów z pomiarem wyjściowym i  $\geq 1$  pomiarem w kolejnych wizytach były spójne z opisanymi wynikami. Stwierdzone rozbieżności dotyczyły nielicznych wyników ramienia KCP, w tym brak istotnego klinicznie pogorszenia biegunki w 9. tyg., przy znamiennej pogorszeniu apetytu oraz brak znamienności klinicznej pogorszenia domen odnoszących się do funkcjonowania emocjonalnego, nudności, wymiotów oraz zaparć (Rozdział A.4.2).

<sup>1</sup>Za istotną klinicznie zmianę ocenianego parametru uznawano zmianę o 10 punktów. W przypadku skali EORTC-QLQ-C30 tj. domen funkcjonowania i ogólnego stanu zdrowia oraz skali EQ-5D-3L VAS dodatnie wartości oznaczają poprawę, w przypadku pozostałych skal wartości dodatnie oznaczają pogorszenie/ nasilenie objawów.

**Rysunek 2.**  
**Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-C30) dla porównania NVB vs KCP – analiza ITT [4]**



**klinicznie istotne pogorszenie względem wartości wyjściowej; klinicznie istotna poprawa względem wartości wyjściowej;** Zmiana o 10 punktów oznaczała zmianę istotną klinicznie; Dla domen oceniających funkcjonowanie oraz zdrowie ogólne wartości wyższe oznaczają poprawę, natomiast wartości niższe pogorszenie. W pozostałych domenach wartości wyższe oznaczają pogorszenie objawów. Szczegółowe dane zaprezentowano w rozdziale A.2

#### 4.1.4.2. EORTC QLQ-H&N35

Na początku badania oceny wszystkich domen kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 były porównywalne w obu badanych grupach.

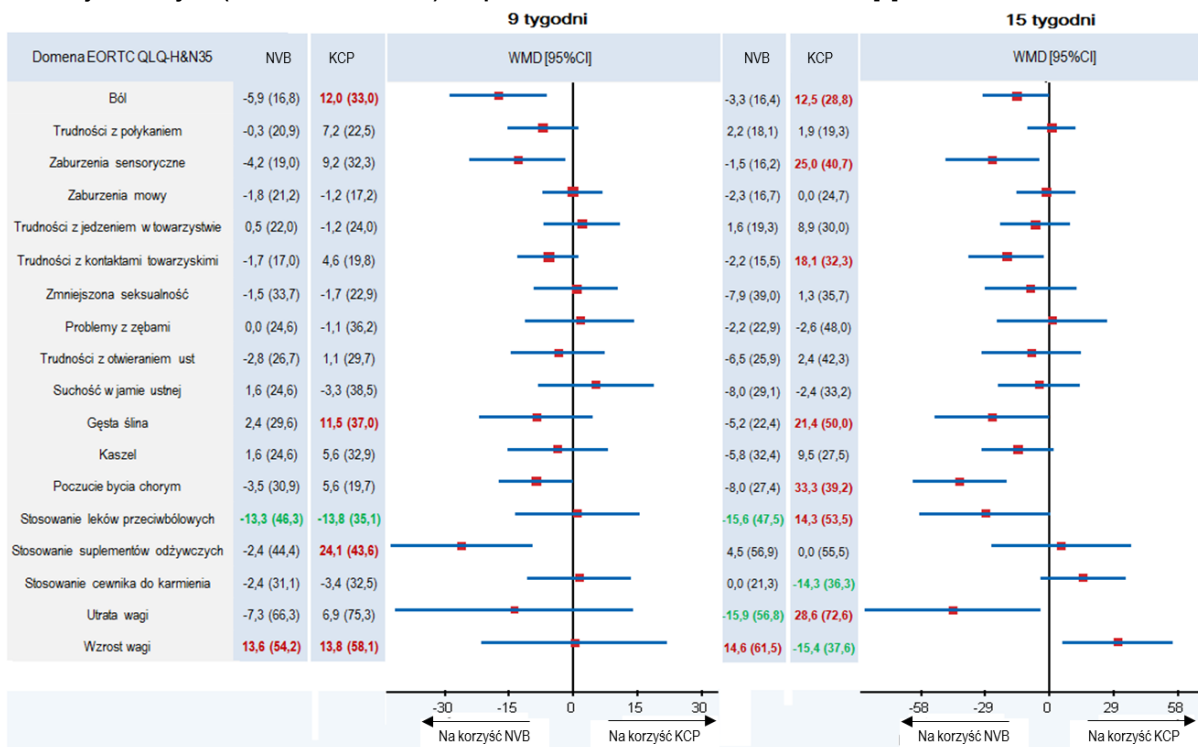
Istotnie kliniczną poprawę (spadek  $\geq 10$  punktów względem wartości wyjściowych) jakości życia w grupie NVB odnotowano w odniesieniu do domen oceniających zmniejszenie masy ciała w 15. i 21. tyg. i stosowanie środków przeciwbólowych w 9., 15. i 21. tyg., natomiast w grupie KCP w domenach oceniających użycie środków przeciwbólowych w 9. i 21. tyg., zwiększenie masy ciała w 15. tyg. oraz trudności z otwarciem ust, suchość w jamie ustnej i zmniejszenie masy ciała raportowane w 21. tyg. Z kolei pogorszenie ocenianych parametrów (wzrost  $\geq 10$  punktów względem wartości wyjściowych) związane ze stosowaniem NVB odnotowano dla zwiększenia masy ciała w 9. i 15. tyg. oraz suchości w jamie ustnej w 21. tyg. Użycie KCP skutkowało natomiast pogorszeniem oceny w obszarach takich jak: ból, gęsta ślina, stosowanie suplementów odżywczych, zwiększenie i zmniejszenie masy ciała, zaburzenia sensoryczne, trudności w kontaktach towarzyskich, poczucie bycia chorym, użycie środków przeciwbólowych, obniżenie seksualności oraz problemy z zębami.

W 21 tyg. w grupie NVB poprawie uległy 2 domeny, natomiast w grupie KCP 5 domen, jednak uzyskane wyniki dla tego okresu obserwacji obarczone są niepewnością z uwagi na niewielką liczbę analizowanych ankiet. (Rysunek 3, Tabela 28).

Wyniki porównania obu interwencji wskazują na znamiennej statystycznie przewagę NVB w odniesieniu do następujących domen kwestionariusza EORTC QLQ-H&N35 wypełnianego w 9. i/lub 15. tygodniu leczenia: ból, zaburzenia sensoryczne, poczucie bycia chorym, stosowanie suplementów odżywczych, stosowanie środków przeciwbólowych, problemy w kontaktach towarzyskich, gęsta ślina, zmniejszenie masy ciała. W 21. tygodniu NVB nadal wykazywał istotną statystycznie przewagę w odniesieniu do bólu, zaburzeń sensorycznych i problemów w kontaktach towarzyskich. Przewagę KCP nad NVB odnotowano w odniesieniu do zwiększenia masy ciała w 15. tyg., trudności z otwarciem ust i suchość w jamie ustnej ocenianych w 21. tyg. (Rysunek 3, Tabela 28)

Wnioski z analizy obejmującej pacjentów z pomiarem wyjściowym i  $\geq 1$  pomiarem w kolejnych wizytach były na ogół spójne z opisanymi wynikami. Rozbieżności dotyczyły nielicznych wyników ramienia KCP prezentowanych w 15 tyg. obserwacji, w tym brak istotnej klinicznie poprawy w domenach odnoszących się do zwiększenia masy ciała i stosowania cewnika do karmienia, przy znamienym pogorszeniu jedzenia w towarzystwie i problemów z otwieraniem ust oraz brak znamienności klinicznej pogorszenia bólu. (Rozdział A.4.2).

**Rysunek 3.**  
**Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-H&N35) dla porównania NVB vs KCP – analiza ITT [4]**



**klinicznie istotne pogorszenie względem wartości wyjściowej;** **klinicznie istotna poprawa względem wartości wyjściowej;**  
Zmiana o 10 punktów oznaczała zmianę istotną klinicznie; Wartości wyższe oznaczają pogorszenie objawów. Szczegółowe dane zaprezentowano w rozdziale A.2

#### 4.1.4.3. EQ-5D-3L

Na początku badania oceny wszystkich domen kwestionariusza EQ-5D-3L były porównywalne w obu badanych grupach. Dla każdego z ocenianych okresów obserwacji, tj. po 9, 15 oraz 21 tygodniach w grupie NVB zaobserwowano trend w kierunku poprawy wizualnej skali analogowej (VAS), natomiast

w grupie KCP ocena ta uległa klinicznie i statystycznie istotnemu pogorszeniu w 15. tygodniu. Z kolei w 21. tygodniu stwierdzono poprawę w grupie KCP względem wartości wyjściowych, przy czym uzyskany wynik dla tego okresu obarczony jest niepewnością z uwagi na niewielką liczbę analizowanych ankiet. Porównanie między grupami wykazało znamienne statystycznie przewagę NVB nad KCP w 15. tygodniu leczenia. W odniesieniu do pozostałych obszarów oceny użyteczności stanu zdrowia stosowanie NVB w porównaniu z KCP związane było z istotnie niższą liczbą pacjentów raportujących problemy z mobilnością (Rysunek 4, Rysunek 5, Tabela 28, Tabela 29).

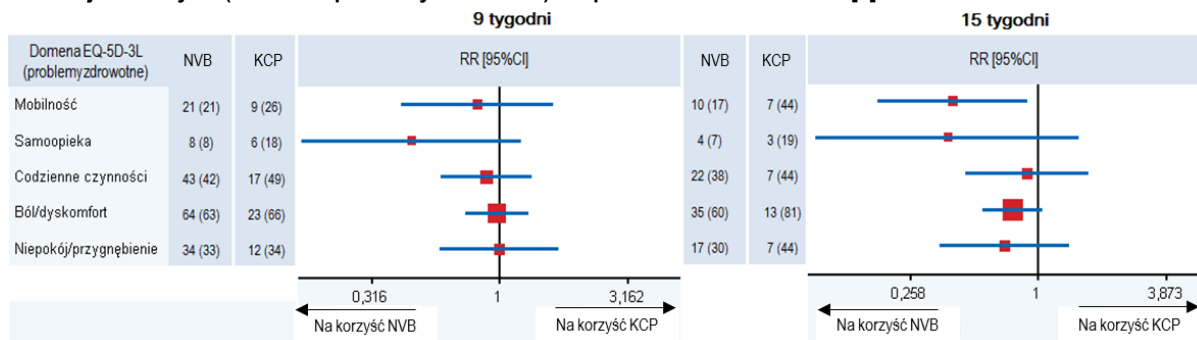
W analizie dodatkowej obejmującej pacjentów z pomiarem wyjściowym i  $\geq 1$  pomiarem w kolejnych wizytach wykazano, iż stosowanie NVB wiązało się z istotną klinicznie poprawą VAS względem wartości wyjściowej. (Rozdział A.4.2).

**Rysunek 4.**  
Zmiana jakości życia (EQ-5D-3L VAS) dla porównania NVB vs KCP [4]



**klinicznie istotne pogorszenie względem wartości wyjściowej;** **klinicznie istotna poprawa względem wartości wyjściowej;** Zmiana o 7 punktów oznaczała zmianę istotną klinicznie; Wartości niższe oznaczają pogorszenie objawów. Szczegółowe dane zaprezentowano w rozdziale A.2

**Rysunek 5.**  
Zmiana jakości życia (EQ-5D-3L problemy zdrowotne) dla porównania NVB vs KCP [4]



Szczegółowe dane zaprezentowano w rozdziale A.2

#### 4.1.5. Kontynuacja i przerwanie terapii

Dla każdej z analiz śródkresowych w grupie NVB w porównaniu z KCP stwierdzono istotnie statystycznie wyższy odsetek chorych kontynuujących leczenie przydzielone w momencie randomizacji (Tabela 11).

**Tabela 11.**  
**Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej**

Punkt końcowy	Blokada bazy danych (data)	NVB	KCP	RB [95% CI]	NNT [95% CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Pacjenci kontynuujący terapię	18.12.2015	41/236 (17)	3/111 (3)	<b>6,43 [2,03; 20,31]</b>	<b>7 [5; 12]</b>
	20.09.2016	16/236 (7)	1/111 (1)	<b>7,53 [1,01; 56,03]</b>	<b>18 [11; 46]</b>

W analizie śródkresowej (blokada bazy danych: 18.12.2015) wykazano, iż stosowanie NVB w porównaniu do KCP wiąże się ze znamienne niższym odsetkiem osób przerywających leczenie ogółem, w tym także z powodu toksyczności leku. W przypadku przerwania terapii z powodu pozostałych przyczyn nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Przerwanie terapii dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej (blokada bazy danych: 18.12.2015)**

Przyczyna przerwania terapii	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Ogółem	195/236 (83)	108/111 (97)	<b>0,85 [0,79; 0,91]</b>	<b>7 [5; 12]</b>
Progresja choroby	162/236 (69)	83/111 (75)	0,92 [0,80; 1,05]	-0,06 [-0,16; 0,04]
Toksyczność leku	9/236 (4)	11/111 (10)	<b>0,38 [0,16; 0,90]</b>	<b>17 [9; 4091]</b>
AE uznane za niezwiązane z leczeniem	12/236 (5)	3/111 (3)	1,88 [0,54; 6,53]	0,02 [-0,02; 0,06]
Wycofanie z leczenia na wniosek pacjenta	4/236 (2)	6/111 (5)	0,31 [0,09; 1,09]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Wycofanie zgody przez pacjenta	4/236 (2)	1/111 (1)	1,88 [0,21; 16,64]	0,01 [-0,02; 0,03]
Maksymalna korzyść kliniczna	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Zły brak compliance	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nie sprecyzowano	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Nie raportowano	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]

## 4.2. Analiza bezpieczeństwa dla porównania NVB względem KCP

W niniejszym rozdziale zaprezentowano wyniki analizy bezpieczeństwa w oparciu o najaktualniejsze dane kliniczne odnoszące się do stanu na dzień 20.09.2016 r. (raport EMA), natomiast wyniki pierwszej analizy śródkresowej aktualne na dzień 18.12.2015 r. – opublikowane przez Ferris i wsp. 2016 - przedstawiono w aneksie (Rozdział A.5).

W przypadku raportowania zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia 3–5, zarówno w analizie głównej jak i w aneksie, prezentowano wyłącznie zdarzenia występujące u co najmniej 1 pacjenta w którejkolwiek z grup.



#### 4.2.1. AE ogółem

Stosowanie NVB związane było z porównywalnym do KCP ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (98% vs 98%), przy czym epizody o ciężkim nasileniu (stopnia 3. lub 4.) statystycznie znamienne częściej występowały w grupie KCP (48% vs 62%, RR = **0,77 [0,63; 0,94]**). Ryzyko zgonów w grupie pacjentów otrzymujących NVB było statystycznie znacznie niższe niż w grupie otrzymującej KCP (78% vs 86%, RR = **0,90 [0,81; 0,99]**).

W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń wykazano, że NVB charakteryzuje się statystycznie znacznie niższym od KCP ryzykiem wystąpienia anemii (20% vs 35%) i astenii (11% vs 23%) niezależnie od stopnia ich nasilenia.

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia nieprawidłowości oznaczeń laboratoryjnych (Tabela 13).

Tabela 13.  
AE ogółem dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
AE ogółem	1–5	232/236 (98)	109/111 (98)	1,00 [0,97; 1,03]	0,001 [-0,03; 0,03]
	3–4	113/236 (48)	69/111 (62)	<b>0,77 [0,63; 0,94]</b>	<b>NNT = 7 [4; 31]</b>
Ciężkie AE	1–5	132/236 (56)	65/111 (59)	0,96 [0,79; 1,16]	-0,03 [-0,14; 0,09]
	3–4	80/236 (34)	45/111 (41)	0,84 [0,63; 1,11]	-0,07 [-0,18; 0,04]
	5	40/236 (17)	15/111 (14)	1,25 [0,72; 2,17]	0,03 [-0,05; 0,11]
AE prowadzące do zakończenia leczenia	1–5	55/236 (23)	25/111 (23)	1,04 [0,68; 1,57]	0,01 [-0,09; 0,10]
	3–4	37/236 (16)	13/111 (12)	1,34 [0,74; 2,42]	0,04 [-0,04; 0,12]
	5	14/236 (6)	4/111 (4)	1,65 [0,55; 4,89]	0,02 [-0,02; 0,07]
Zgony	–	183/236 (78)	96/111 (86)	<b>0,90 [0,81; 0,99]</b>	<b>NNT = 12 [6; 154]</b>
Zgon z powodu toksyczności leku	–	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane występujące u ≥20% pacjentów<sup>b</sup></b>					
Anemia	1–5	48/236 (20)	39/111 (35)	<b>0,58 [0,41; 0,83]</b>	<b>NNT = 7 [4; 23]</b>
	3–4	15/236 (6)	10/111 (9)	0,71 [0,33; 1,52]	-0,03 [-0,09; 0,04]
Astenia	1–5	25/236 (11)	25/111 (23)	<b>0,47 [0,28; 0,78]</b>	<b>NNT = 9 [5; 32]</b>
	3–4	5/236 (2)	5/111 (5)	0,47 [0,14; 1,59]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Biegunka	1–5	43/236 (18)	26/111 (23)	0,78 [0,51; 1,20]	-0,05 [-0,15; 0,04]
	3–4	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Nudności	1–5	50/236 (21)	34/111 (31)	0,69 [0,48; 1,00]	-0,09 [-0,20; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
	1–5	46/236 (19)	23/111 (21)	0,94 [0,60; 1,47]	-0,01 [-0,10; 0,08]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Progresja nowotworu złośliwego	3–4	11/236 (5)	10/111 (9)	0,52 [0,23; 1,18]	-0,04 [-0,10; 0,02]
Zmęczenie	1–5	67/236 (28)	37/111 (33)	0,85 [0,61; 1,19]	-0,05 [-0,15; 0,06]
	3–4	8/236 (3)	7/111 (6)	0,54 [0,20; 1,45]	-0,03 [-0,08; 0,02]
<b>Parametry laboratoryjne</b>					
ALT lub AST	>3*ULN	10/220 (5)	5/98 (5)	0,89 [0,31; 2,54]	-0,01 [-0,06; 0,05]
	>5*ULN	4/220 (2)	2/98 (2)	0,89 [0,17; 4,78]	-0,002 [-0,04; 0,03]
	>10*ULN	2/220 (1)	0/98 (0)	2,24 [0,11; 46,22]	0,01 [-0,01; 0,03]
	>20*ULN	1/220 (<1)	0/98 (0)	1,34 [0,06; 32,70]	0,005 [-0,01; 0,02]
Całkowita bilirubina	>2*ULN	3/220 (1)	2/97 (2)	3,10 [0,16; 59,52]	0,01 [-0,01; 0,04]
TSH	>ULN	107/236 (45)	39/111 (35)	1,29 [0,97; 1,72]	0,10 [-0,01; 0,21]
	<LLN	39/236 (17)	13/111 (12)	1,41 [0,79; 2,53]	0,05 [-0,03; 0,12]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0; AE – zdarzenia niepożądane; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa, LLN – dolna granica normy; TSH – tyreotropina; ULN – górna granica normy;

a) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

b) w którymkolwiek stopniu nasilenia i w jakiegokolwiek z grup

#### 4.2.2. AE uznane za związane z leczeniem

Stosowanie NVB w porównaniu z KCP związane było ze znamienne niższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych o potencjalnym związku z przyjmowanym leczeniem (TRAE) (62% vs 79%, RR = **0,78 [0,68; 0,90]**), w tym epizodów o ciężkim nasileniu (stopnia 3. lub 4.), które odnotowano odpowiednio u 15% chorych w ramieniu NVB oraz 36% w grupie KCP (RR = **0,42 [0,29; 0,63]**).

W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzeń wykazano, że NVB charakteryzuje się znamienne niższym od KCP ryzykiem wystąpienia szeregu TRAE, w tym: anemii, astenii, łysienia, neutropenii, neuropatii obwodowej, nudności, suchej skóry, zapalenie błony śluzowej oraz zapalenie jamy ustnej. Ponadto pacjenci otrzymujący NVB w porównaniu z KCP znamienne rzadziej raportowali zdarzenia zaklasyfikowane jako zaburzenia: ogólne i w miejscu podania, skóry i tkanek podskórnych, układu krwionośnego i limfatycznego, układu nerwowego oraz żołądkowo-jelitowe. W grupie NVB stwierdzono natomiast znamienne wyższe niż w ramieniu KCP ryzyko zaburzeń układu wewnątrzwydzielniczego (8% vs 1%, RR = **9,41 [1,28; 69,21]**), w tym niedoczynności tarczycy (6% vs 1%, RR = **6,58 [0,88; 49,45]**).

Tabela 14.

AE uznane za związane z leczeniem dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
TRAE ogółem	1–5	146/236 (62)	88/111 (79)	<b>0,78 [0,68; 0,90]</b>	<b>NNT = 6 [4; 14]</b>

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	3-4	36/236 (15)	40/111 (36)	<b>0,42 [0,29; 0,63]</b>	<b>NNT = 5 [4; 10]</b>
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
TRAE prowadzące do zakończenia leczenia	1-5	9/236 (4)	10/111 (9)	0,42 [0,18; 1,01]	-0,05 [-0,11; 0,01]
	3-4	7/236 (3)	6/111 (5)	0,55 [0,19; 1,59]	-0,02 [-0,07; 0,02]
<b>Szczegółowe zdarzenia niepożądane występujące u ≥1 pacjenta<sup>b</sup></b>					
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	1-5	61/236 (26)	50/111 (45)	<b>0,57 [0,43; 0,77]</b>	<b>NNT = 6 [4; 12]</b>
	3-4	6/236 (3)	9/111 (8)	<b>0,31 [0,11; 0,86]</b>	<b>NNT = 18 [10; 952]</b>
Astenia	1-5	10/236 (4)	17/111 (15)	<b>0,28 [0,13; 0,58]</b>	<b>NNT = 10 [6; 26]</b>
	3-4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zapalenie błony śluzowej	1-5	4/236 (2)	15/111 (14)	<b>0,13 [0,04; 0,37]</b>	<b>NNT = 9 [6; 20]</b>
	3-4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zmęczenie	1-5	37/236 (16)	20/111 (18)	0,87 [0,53; 1,43]	-0,02 [-0,11; 0,06]
	3-4	5/236 (2)	3/111 (3)	0,78 [0,19; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1-5	52/236 (22)	49/111 (44)	<b>0,50 [0,36; 0,69]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>
	3-4	4/236 (2)	6/111 (5)	0,31 [0,09; 1,09]	-0,04 [-0,08; 0,01]
Biegunka	1-5	20/236 (8)	16/111 (14)	0,59 [0,32; 1,09]	-0,06 [-0,13; 0,01]
	3-4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Nudności	1-5	22/236 (9)	23/111 (21)	<b>0,45 [0,26; 0,77]</b>	<b>NNT = 9 [6; 34]</b>
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wymioty	1-5	8/236 (3)	8/111 (7)	0,47 [0,18; 1,22]	-0,04 [-0,09; 0,02]
Zapalenie jamy ustnej	1-5	6/236 (3)	12/111 (11)	<b>0,24 [0,09; 0,61]</b>	<b>NNT = 13 [9; 24]</b>
	3-4	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	1-5	46/236 (19)	32/111 (29)	0,68 [0,46; 0,999]	-0,09 [-0,19; 0,005]
	3-4	0/236 (0)	5/111 (5)	<b>0,04 [0,002; 0,77]</b>	<b>NNT = 23 [12; 218]</b>
Łysienie	1-5	0/236 (0)	14/111 (13)	<b>0,02 [0,001; 0,27]</b>	<b>NNT = 8 [6; 16]</b>
Sucha skóra	1-5	7/236 (3)	10/111 (9)	<b>0,33 [0,13; 0,84]</b>	<b>NNT = 17 [9; 341]</b>
Świąd	1-5	19/236 (8)	0/111 (0)	18,43 [1,12; 302,51]	0,08 [0,04; 0,12]
Wysypka	1-5	19/236 (8)	5/111 (5)	1,79 [0,69; 4,66]	0,04 [-0,02; 0,09]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1-5	37/236 (16)	19/111 (17)	0,92 [0,55; 1,52]	-0,01 [-0,10; 0,07]
	3-4	10/236 (4)	5/111 (5)	0,94 [0,33; 2,69]	-0,003 [-0,05; 0,04]
Zmniejszenie apetytu	1-5	19/236 (8)	8/111 (7)	1,12 [0,50; 2,47]	0,01 [-0,05; 0,07]
Pogorszenie wyników badań	1-5	33/236 (14)	14/111 (13)	1,11 [0,62; 1,99]	0,01 [-0,06; 0,09]
	3-4	10/236 (4)	4/111 (4)	1,18 [0,38; 3,67]	0,01 [-0,04; 0,05]
	1-5	5/236 (2)	6/111 (5)	0,39 [0,12; 1,26]	-0,03 [-0,08; 0,01]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Zmniejszenie wagi ciała	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia układu wewnątrzwydzielniczego	1–5	20/236 (8)	1/111 (1)	<b>9,41 [1,28; 69,21]</b>	<b>NNH = 13 [8; 27]</b>
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Niedoczynność tarczycy	1–5	14/236 (6)	1/111 (1)	<b>6,58 [0,88; 49,45]</b>	<b>NNH = 19 [11; 64]</b>
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	1–5	18/236 (8)	26/111 (23)	<b>0,33 [0,19; 0,57]</b>	<b>NNT = 7 [5; 14]</b>
	3–4	7/236 (3)	15/111 (14)	<b>0,22 [0,09; 0,52]</b>	<b>NNT = 10 [6; 27]</b>
Anemia	1–5	12/236 (5)	19/111 (17)	<b>0,30 [0,15; 0,59]</b>	<b>NNT = 9 [6; 23]</b>
	3–4	3/236 (1)	6/111 (5)	0,24 [0,06; 0,92]	-0,04 [-0,09; 0,003]
Neutropenia	1–5	0/236 (0)	9/111 (8)	<b>0,02 [0,001; 0,42]</b>	<b>NNT = 13 [8; 35]</b>
	3–4	0/236 (0)	8/111 (7)	<b>0,03 [0,002; 0,48]</b>	<b>NNT = 14 [9; 45]</b>
Zaburzenia układu nerwowego	1–5	9/236 (4)	17/111 (15)	<b>0,25 [0,11; 0,54]</b>	<b>NNT = 9 [6; 23]</b>
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Neuropatia obwodowa	1–5	1/236 (<1)	7/111 (6)	<b>0,07 [0,01; 0,54]</b>	<b>NNT = 17 [10; 78]</b>

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0; TRAE – zdarzenia niepożądane uznane za związane z leczeniem

a) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

b) na podstawie raportu EMA, gdzie przedstawiono zdarzenia niepożądane występujących u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup i w którymkolwiek stopniu nasilenia

#### 4.2.3. SAE

Stosowanie NVB związane było z porównywalnym do KCP ryzykiem wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) ogółem (56% w grupie NVB i 59% w grupie KCP), natomiast zdarzenia o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią występowały znamienne rzadziej w grupie NVB w porównaniu z KCP (7% vs 15%, RR = **0,47 [0,25; 0,89]**, Tabela 15).

Analiza poszczególnych zdarzeń wykazała, że NVB w porównaniu z KCP charakteryzuje się znamienne statystycznie niższym ryzykiem zakażeń i zarażeń związanych z terapią (0,4% vs 5%, RR = **0,08 [0,01; 0,64]**), w tym epizodów o nasileniu stopnia 3. lub 4. (0,4% vs 4,5%, RR = **0,09 [0,01; 0,80]**). NVB w porównaniu z KCP obarczony jest natomiast wyższym ryzykiem zaburzeń metabolizmu i odżywiania występujących niezależnie od związku z terapią (8% vs 3%, RR = **2,98 [0,90; 9,86]**). W odniesieniu do pozostałych zdarzeń odnotowano porównywalny profil bezpieczeństwa obu interwencji (Tabela 15).

Tabela 15.  
SAE dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
SAE ogółem	1–5	132/236 (56)	65/111 (59)	0,96 [0,79; 1,16]	-0,03 [-0,14; 0,09]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	3-4	80/236 (34)	45/111 (41)	0,84 [0,63; 1,11]	-0,07 [-0,18; 0,04]
	5	40/236 (17)	15/111 (14)	1,25 [0,72; 2,17]	0,03 [-0,05; 0,11]
SAE związane z leczeniem	1-5	17/236 (7)	17/111 (15)	<b>0,47 [0,25; 0,89]</b>	<b>NNT = 13 [7; 156]</b>
	3-4	13/236 (6)	12/111 (11)	0,51 [0,24; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,01]
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Szczegółowe ciężkie zdarzenia występujące u ≥1 pacjenta<sup>b</sup></b>					
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym torbiele i polipy)	1-5	50/236 (21)	25/111 (23)	0,94 [0,62; 1,44]	-0,01 [-0,11; 0,08]
	3-4	14/236 (6)	10/111 (9)	0,66 [0,30; 1,44]	-0,03 [-0,09; 0,03]
	5	36/236 (15)	13/111 (12)	1,30 [0,72; 2,36]	0,04 [-0,04; 0,11]
Progresja nowotworu złośliwego	1-5	46/236 (19)	23/111 (21)	0,94 [0,60; 1,47]	-0,01 [-0,10; 0,08]
	3-4	11/236 (5)	10/111 (9)	0,52 [0,23; 1,18]	-0,04 [-0,10; 0,02]
	5	35/236 (15)	13/111 (12)	1,27 [0,70; 2,30]	0,03 [-0,04; 0,11]
Ból nowotworowy	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zakażenia i zarażenia	1-5	39/236 (17)	21/111 (19)	0,87 [0,54; 1,41]	-0,02 [-0,11; 0,06]
	3-4	31/236 (13)	17/111 (15)	0,86 [0,50; 1,48]	-0,02 [-0,10; 0,06]
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Posocznica	1-5	5/236 (2)	3/111 (3)	0,78 [0,19; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,03]
	3-4	5/236 (2)	3/111 (3)	0,78 [0,19; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	1-5	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	3-4	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zakażenie dróg moczowych	1-5	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
	3-4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zakażenie dróg oddechowych	1-5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
	3-4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zakażenie płuc	1-5	4/236 (2)	3/111 (3)	0,63 [0,14; 2,75]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	3-4	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zakażenia związane z urządzeniem	1-5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie płuc	1-5	11/236 (5)	2/111 (2)	2,59 [0,58; 11,47]	0,03 [-0,01; 0,07]
	3-4	9/236 (4)	1/111 (1)	4,23 [0,54; 33,00]	0,03 [-0,001; 0,06]
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia	1-5	36/236 (15)	12/111 (11)	1,41 [0,76; 2,61]	0,04 [-0,03; 0,12]
	3-4	33/236 (14)	11/111 (10)	1,41 [0,74; 2,69]	0,04 [-0,03; 0,11]
Duszność	1-5	9/236 (4)	1/111 (1)	4,23 [0,54; 33,00]	0,03 [-0,001; 0,06]
	3-4	9/236 (4)	1/111 (1)	4,23 [0,54; 33,00]	0,03 [-0,001; 0,06]
	1-5	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Niewydolność oddechowa	3-4	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
	3-4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wysięk opłucnowy	1-5	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3-4	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zachyłstowe zapalenie płuc	1-5	8/236 (3)	2/111 (2)	1,88 [0,41; 8,71]	0,02 [-0,02; 0,05]
	3-4	8/236 (3)	2/111 (2)	1,88 [0,41; 8,71]	0,02 [-0,02; 0,05]
Zespół zaburzeń oddechowych	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3-4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1-5	19/236 (8)	3/111 (3)	<b>2,98 [0,90; 9,86]</b>	<b>NNH = 18 [10;133]</b>
	3-4	16/236 (7)	3/111 (3)	2,51 [0,75; 8,43]	0,04 [-0,003; 0,08]
Hiperkalcemia	1-5	3/236 (1)	1/111 (1)	1,41 [0,15; 13,41]	0,004 [-0,02; 0,03]
	3-4	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
Odwodnienie	1-5	3/236 (1)	1/111 (1)	1,41 [0,15; 13,41]	0,004 [-0,02; 0,03]
	3-4	3/236 (1)	1/111 (1)	1,41 [0,15; 13,41]	0,004 [-0,02; 0,03]
Zmniejszenie apetytu	1-5	4/236 (2)	1/111 (1)	1,88 [0,21; 16,64]	0,01 [-0,02; 0,03]
	3-4	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1-5	12/236 (5)	10/111 (9)	0,56 [0,25; 1,27]	-0,04 [-0,10; 0,02]
	3-4	6/236 (3)	7/111 (6)	0,40 [0,14; 1,17]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Biegunka	1-5	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ból brzucha	1-5	2/236 (1)	2/111 (2)	0,47 [0,07; 3,30]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	3-4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Dysfagia	1-5	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3-4	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	1-5	11/236 (5)	12/111 (11)	0,43 [0,20; 0,95]	-0,06 [-0,13; 0,002]
	3-4	6/236 (3)	7/111 (6)	0,40 [0,14; 1,17]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Astenia	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3-4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Gorączka	1-5	3/236 (1)	4/111 (4)	0,35 [0,08; 1,55]	-0,02 [-0,06; 0,01]
	3-4	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Złe samopoczucie	1-5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia układu nerwowego	1-5	7/236 (3)	5/111 (5)	0,66 [0,21; 2,03]	-0,02 [-0,06; 0,03]
	3-4	5/236 (2)	4/111 (4)	0,59 [0,16; 2,15]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zawroty głowy	1-5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	1–5	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Anemia	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Szczegółowe ciężkie zdarzenia związane z terapią</b>					
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia	1–5	6/236 (3)	1/111 (1)	2,82 [0,34; 23,16]	0,02 [-0,01; 0,04]
	3–4	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
Zapalenie pęcherzyków płucnych	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
	3–4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	1–5	1/236 (<1)	4/111 (4)	0,12 [0,01; 1,04]	-0,03 [-0,07; 0,004]
	3–4	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Gorączka	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Złe samopoczucie	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakażenia i zarażenia	1–5	1/236 (<1)	6/111 (5)	<b>0,08 [0,01; 0,64]</b>	<b>NNT = 21 [11; 145]</b>
	3–4	1/236 (<1)	5/111 (5)	<b>0,09 [0,01; 0,80]</b>	<b>NNT = 25 [13; 744]</b>
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zapalenie płuc	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1–5	0/236 (0)	4/111 (4)	0,05 [0,003; 0,97]	-0,04 [-0,07; 0,001]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Biegunka	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	1–5	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Anemia	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane

a) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

b) na podstawie raportu EMA, gdzie przedstawiono zdarzenia niepożądane występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup i w którymkolwiek stopniu nasilenia

#### 4.2.4. AE specjalnego zainteresowania

Spośród raportowanych zdarzeń specjalnego zainteresowania większość miało niski stopień nasilenia (1-2 wg CTC 4.0 (*Common Terminology Criteria*)) i zostało uznanych za związane z leczeniem. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi specjalnego zainteresowania ogółem, niezależnie od stopnia nasilenia w grupie NVB, były zaburzenia skóry (21%), przewodu pokarmowego (18%) i wewnątrzwydzielnicze (12%), w tym odpowiednio 17%, 8% i 9% uznanych za potencjalnie związane z terapią (Tabela 13). Z kolei w grupie KCP do najczęstszych zdarzeń należały zaburzenia przewodu pokarmowego (23%), skóry (14%) i wątroby (11%), w tym odpowiednio 3%, 2% i 3% uznanych za związane z leczeniem.

Stosowanie NVB w porównaniu z KCP wiązało się ze znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń wewnątrzwydzielniczych ogółem (RR = **2,27 [0,97; 5,32]**), w tym epizodów związanych z przyjmowanym leczeniem (RR = **10,35 [1,41; 75,79]**). Spośród zaburzeń wewnątrzwydzielniczych związanych z leczeniem najczęstszym zdarzeniem była niedoczynność tarczycy występująca u 6% pacjentów leczonych NVB i 1% pacjentów leczonych KCP (RR = **6,58 [0,88; 49,45]**). W przypadku pozostałych zdarzeń nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 13).

Tabela 16.  
AE specjalnego zainteresowania według kategorii dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane niezależnie od związku z terapią</b>					
Choroby skóry	1–5	49/236 (21)	16/111 (14)	1,44 [0,86; 2,42]	0,06 [-0,02; 0,15]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Choroby przewodu pokarmowego	1–5	43/236 (18)	26/111 (23)	0,78 [0,51; 1,20]	-0,05 [-0,15; 0,041]
	3–4	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Choroby wewnątrzwydzielnicze	1–5	29/236 (12)	6/111 (5)	<b>2,27 [0,97; 5,32]</b>	<b>NNH = 14 [7; 105]</b>
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Choroby wątroby	1–5	26/236 (11)	12/111 (11)	1,02 [0,53; 1,94]	0,002 [-0,07; 0,07]
	3–4	7/236 (3)	3/111 (3)	1,10 [0,29; 4,16]	0,003 [-0,03; 0,04]
Choroby płuc	1–5	10/236 (4)	2/111 (2)	2,35 [0,52; 10,55]	0,02 [-0,01; 0,06]
	3–4	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
Choroby nerek	1–5	9/236 (4)	2/111 (2)	2,12 [0,47; 9,63]	0,02 [-0,02; 0,06]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nadwrażliwość/ reakcje zapalne	1–5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Zdarzenia niepożądane związane z terapią</b>					
Choroby skóry	1–5	40/236 (17)	14/111 (13)	1,34 [0,76; 2,37]	0,04 [-0,03; 0,12]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]



Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<i>Świąd</i>	1–5	19/236 (8)	0/111 (0)	18,43 [1,12; 302,51]	0,08 [0,04; 0,12]
<i>Wysypka</i>	1–5	19/236 (8)	5/111 (5)	1,79 [0,69; 4,66]	0,04 [-0,02; 0,09]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Wysypka grudkowo-płankowa</i>	1–5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
<i>Egzema</i>	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Rumień</i>	1–5	2/236 (1)	4/111 (4)	0,24 [0,03; 2,15]	-0,03 [-0,08; 0,02]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Złuszczenie skóry</i>	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Wysypka złuszcząca</i>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Erytrodystazja dłoniowo-podeszwowa</i>	1–5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Wysypka płankowa</i>	1–5	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,01; 17,75]	-0,005 [-0,03; 0,02]
<i>Pokrzywka</i>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Zapalenie skóry</i>	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Choroby wewnętrznydzielnicze</b>	1–5	22/236 (9)	1/111 (1)	<b>10,35 [1,41; 75,79]</b>	<b>NNH = 12 [8; 24]</b>
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Niedoczynność tarczycy</i>	1–5	14/236 (6)	1/111 (1)	<b>6,58 [0,88; 49,45]</b>	<b>NNH = 19 [11; 64]</b>
<i>Nadczynność tarczycy</i>	1–5	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Zapalenie tarczycy</i>	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Nieprawidłowa czynność tarczycy</i>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Wzrost hormonów stymulujących tarczycę</i>	1–5	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Zapalenie przysadki</i>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Niedoczynność przysadki</i>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Wtórna niewydolność kory nadnerczy</i>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Choroby przewodu pokarmowego</b>	1–5	20/236 (8)	17/111 (15)	0,55 [0,30; 1,01]	-0,07 [-0,14; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
<i>Biegunka</i>	1–5	20/236 (8)	16/111 (14)	0,59 [0,32; 1,09]	-0,06 [-0,13; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
<i>Zapalenie okrężnicy</i>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Choroby wątroby</b>	1–5	7/236 (3)	5/111 (5)	0,66 [0,21; 2,03]	-0,02 [-0,06; 0,03]
	3–4	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
<i>Wzrost AST</i>	1–5	4/236 (2)	3/111 (3)	0,63 [0,14; 2,75]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Wzrost ALT	1–5	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,01; 17,75]	-0,005 [-0,03; 0,02]
Wzrost fosfatazy alkalicznej	1–5	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
Wzrost transaminaz	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost bilirubiny	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost GGTP	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wzrost wyników testów wątrobowych	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost enzymów wątrobowych	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Choroby płuc	1–5	7/236 (3)	1/111 (1)	3,29 [0,41; 26,44]	0,02 [-0,01; 0,05]
	3–4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie pęcherzyków płucnych	1–5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
	3–4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Śródmiąższowe choroby płuc	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Choroby nerek	1–5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wzrost kreatyniny	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Ostre uszkodzenie nerek	1–5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nadwrażliwość/ reakcje zapalne	1–5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Reakcje związane z infuzją	1–5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; GGTP – Gamma-glutamylotranspeptydaza

a) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

b) w którymkolwiek stopniu nasilenia i w jakiegokolwiek z grup

#### 4.2.5. AE prowadzące do przerwania leczenia

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii. Jednakże, częstość występowania zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia związanych z terapią była numerycznie niższa w grupie NVB (4% vs 9%; Tabela 17).

**Tabela 17.**  
**AE uznane za związane z leczeniem dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej**

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNI/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>					
AE prowadzące do przerwania terapii	1–5	55/236 (23)	25/111 (23)	1,04 [0,68; 1,57]	0,01 [-0,09; 0,10]
	3–4	37/236 (16)	13/111 (12)	1,34 [0,74; 2,42]	0,04 [-0,04; 0,12]
	5	14/236 (6)	4/111 (4)	1,65 [0,55; 4,89]	0,02 [-0,02; 0,07]
TRAE prowadzące do przerwania terapii	1–5	9/236 (4)	10/111 (9)	0,42 [0,18; 1,01]	-0,05 [-0,11; 0,01]
	3–4	7/236 (3)	6/111 (5)	0,55 [0,19; 1,59]	-0,02 [-0,07; 0,02]
<b>Szczegółowe zdarzenia występujące u ≥1 pacjenta<sup>b</sup></b>					
Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony (w tym torbiele i polipy)	1–5	20/236 (8)	5/111 (5)	1,88 [0,72; 4,88]	0,04 [-0,01; 0,09]
	3–4	9/236 (4)	2/111 (2)	2,12 [0,47; 9,63]	0,02 [-0,015; 0,055]
	5	10/236 (4)	3/111 (3)	1,57 [0,44; 5,59]	0,02 [-0,02; 0,06]
Krwotok z guza	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Nawracający wysięk opłucnowy	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,00 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Progresja nowotworu złośliwego	1–5	18/236 (8)	5/111 (5)	1,69 [0,65; 4,44]	0,03 [-0,02; 0,08]
	3–4	7/236 (3)	2/111 (2)	1,65 [0,348; 7,80]	0,01 [-0,02; 0,05]
	5	10/236 (4)	3/111 (3)	1,57 [0,44; 5,59]	0,02 [-0,02; 0,06]
Zakażenia i zarażenia	1–5	6/236 (3)	3/111 (3)	0,94 [0,24; 3,69]	-0,002 [-0,04; 0,03]
	3–4	6/236 (3)	3/111 (3)	0,94 [0,24; 3,69]	-0,002 [-0,04; 0,04]
Posocznica	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wstrząs septyczny	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wysięk opłucnowy	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zakażenie	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zakażenie dróg oddechowych	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
	3–4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie płuc	1–5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3–4	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,005 [-0,03; 0,02]
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia	1–5	6/236 (3)	5/111 (5)	0,56 [0,18; 1,81]	-0,02 [-0,06; 0,02]
	3–4	4/236 (2)	2/111 (2)	0,94 [0,18; 5,06]	-0,001 [-0,03; 0,03]
Bronchopneumopatia	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Duszność	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Obrzęk krtani	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Toksyczność płucna	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zachłystowe zapalenie płuc	1–5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
	3–4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie pęcherzyków płucnych	1–5	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zespół zaburzeń oddechowych	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zatorowość płucna	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	1–5	4/236 (2)	3/111 (3)	0,63 [0,14; 2,75]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	3–4	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
Astenia	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Szczegółowe zdarzenia występujące u ≥1 pacjenta<sup>b</sup> związane z terapią</b>					
Pogorszenie wyników badań	1–5	3/236 (1)	1/111 (1)	1,41 [0,15; 13,41]	0,004 [-0,02; 0,03]
	3–4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,07; 160,68]	0,01 [-0,01; 0,04]
Wzrost amylazy	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
Wzrost enzymów wątrobowych	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wzrost lipazy	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
Wzrost transaminazy	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
Wzrost wyników testu czynności wątroby	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia	1–5	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,01; 17,75]	-0,005 [-0,03; 0,02]
Toksyczność płucna	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wysiłek opłucnowy	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zapalenie pęcherzyków płucnych	1–5	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Zaburzenia wewnętrzwydzielnicze</b>	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Wtórna niedoczynność tarczycy</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Zapalenie przysadki</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Biegunka</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Zaburzenia układu odpornościowego</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Alergiczna ziarniniakowatość</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Hiperkalcemia</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3–4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,02; 94,16]	0,004 [-0,02; 0,03]
<b>Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych</b>	1–5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Choroba skóry</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Masa skóry</b>	1–5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Odwarstwienie paznokci</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Wysypka</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Złuszczenie płytki paznokciowej</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego</b>	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,002; 5,06]	-0,02 [-0,05; 0,02]
<b>Anemia</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Leukopenia</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Zaburzenia ogólne i w miejscu podania</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Złe samopoczucie</b>	1–5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Zakażenia i zarażenia</b>	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,002; 5,06]	-0,02 [-0,05; 0,02]
<b>Zapalenie płuc</b>	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	3-4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,002; 5,06]	-0,02 [-0,05; 0,02]
<b>Zranienia, zatrucia i komplikacje proceduralne</b>	1-5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]
<b>Reakcje związane z infuzją</b>	1-5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,002; 10,46]	-0,01 [-0,04; 0,02]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0; AE – zdarzenia niepożądane

a) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

b) na podstawie raportu EMA, gdzie przedstawiono zdarzenia niepożądane występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów w którejkolwiek z grup i w którymkolwiek stopniu nasilenia

## 5. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

### 5.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania niwolumabu (preparat Opdivo), opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA).

Na stronie internetowej FDA – MedWatch odnaleziono ostrzeżenia w związku ze stosowaniem produktu Opdivo (niwolumab), dotyczące możliwości wystąpienia:

- zapalenia płuc o podłożu immunologicznym (definiowanym jako konieczność użycia kortykosteroidów oraz brak alternatywnej etiologii), w tym przypadki śmiertelne, po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- zapalenia jelita grubego o podłożu immunologicznym (definiowanym jako konieczność użycia kortykosteroidów oraz brak alternatywnej etiologii), w tym epizody ciężkie i zagrażające życiu, po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- zapalenia wątroby o podłożu immunologicznym (definiowanym jako konieczność użycia kortykosteroidów oraz brak alternatywnej etiologii), po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- endokrynopatii o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia przysadki mózgowej, niewydolności nadnerczy, niedoczynności i nadczynności tarczycy oraz cukrzycy typu 1, po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- zapalenia nerek o podłożu immunologicznym (definiowane jako zaburzenie czynności nerek lub wzrost poziomu kreatyniny o nasileniu  $\geq 2$ . stopnia, konieczność stosowania kortykosteroidów i brak alternatywnej etiologii) po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- wysypki o podłożu immunologicznym, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka, po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym bez alternatywnej etiologii, po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii (w tym zapalenie układu limbicznego) lub skojarzeniu z ipilimumabem,
- innych zdarzeń o podłożu immunologicznym, w tym zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki, zapalenia trzustki, niedowładu nerwów twarzowych i odwodzących, demielinizacji, polimialgii reumatycznej, neuropatii autoimmunologicznej, zespołu Guillaina-Barrégo, niedoczynności przysadki, zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, nieżytu żołądka, zapalenia dwunastnicy, sarkoidozy, histiocytarnego martwiczego zapalenia węzłów chłonnych (choroba Kikuchi-Fujimoto), zapalenia mięśni, zapalenia mięśnia sercowego, rhabdomyolizy, zaburzeń

motorycznych, zapalenia naczyń oraz zespołu mastocyтарnego, po zastosowaniu niwolumabu w monoterapii lub skojarzeniu z ipilimumabem,

- ciężkich reakcji związanych z infuzją niwolumabu lub niwolumabu podawanego łącznie z ipilimumabem,
- powikłań, w tym przypadków śmiertelnych, u chorych po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, po terapii niwolumabem,
- uszkodzenia płodu, gdy niwolumab podawany jest kobietom ciężarnym (na podstawie badań na zwierzętach). [12, 13]

Na stronie internetowej URPL odnaleziono dwa komunikaty, wydane przez EMA, z dnia 06.05.2017 i 04.06.2017 dotyczące dodania nowej treści informacji o produkcie, tj.:

- leczenie niwolumabem może wpływać na zwiększenie ryzyka odrzucenia przeszczepów narządu litego u biorców, należy więc u tych pacjentów rozważyć korzyści płynące z terapii niwolumabem i ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu, [14]
- leczenie niwolumabem może prowadzić do wystąpienia wysypki skórnej, czasem z pęcherzami (pemfigoid). [15]

Ponadto, na stronie MHRA dostępne jest zestawienie zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w ramach *Programu Żółtych Kart* (ang. *Yellow Card Scheme*), za pośrednictwem którego możliwe jest zgłoszenie zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z otrzymywaną terapią. [16] Zdarzenia mogą być zgłaszane zarówno przez pracowników Służby Zdrowia jak i pacjentów. W raporcie dotyczącym niwolumabu (preparaty Nivolumab BMS, Nivolumab, Opdivo) do 30.06.2017 roku zgłoszono 527 reakcji niepożądanych (w 220 nadesłanych raportach), spośród których 32 zostało zakończonych zgonem na skutek: progresji nowotworu złośliwego (15), nagłego zgonu (6), duszności (1), gruczolakoraka płuc (1), kardiomiopatii (1), progresji choroby (1), przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (1), sepsy (1), urosepsy (1), zaburzeń kardiologicznych (1), zaburzeń naczyniowo-mózgowych (1), zakażenia płuc (1), zespołu ostrej niewydolności oddechowej (1). Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należało 69 epizodów zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (w tym 7 zgonów) obejmujących: gorączkę, nagły zgon, astenie, zmęczenie, złe samopoczucie, dreszcze, utratę zdolności chodzenia, progresję choroby, ogólne pogorszenie zdrowia, choroby grypopodobne, obrzęk obwodowy, dyskomfort w klatce piersiowej, ból w klatce piersiowej, ból, nieskuteczność leku, spadek odpowiedzi terapeutycznej, brak odpowiedzi na leczenie. Z kolei zdarzeniami najczęściej prowadzącymi do śmierci były nowotwory odpowiedzialne za 17 zgonów, w tym 1 z powodu raka płuc, 1 – przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego i 15 z powodu niekreślonych nowotworów. [17] Szczegółowe dane raportowane przez MHRA umieszczono w Tabeli 18.



**Tabela 18.**  
Zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego niwolumabu na podstawie Żółtych Kart z dnia 30 czerwca 2017 roku ze strony MHRA [17]

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Zdarzenia niepożądane	
	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	4	0
Zaburzenia serca	11	2
Zaburzenia endokrynologiczne	22	0
Zaburzenia oka	7	0
Zaburzenia żołądka i jelit	67	0
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	69	7
Zaburzenia wątrobowokomórkowe	17	0
Zaburzenia układu immunologicznego	6	0
Zakażenia i zarażenia	35	3
Urazy, zatrucia i komplikacje proceduralne	16	0
Badania diagnostyczne	26	0
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	19	0
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	14	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i o nieznannej etiologii (w tym cysty i polipy)	68	17
Zaburzenia układu nerwowego	40	1
Kwestie dotyczące produktu	1	0
Zaburzenia psychiczne	6	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	10	0
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	49	2
Zaburzenia skóry i tkanek podskórnych	26	0
Operacje i procedury medyczne	9	0
Zaburzenia układu naczyniowego	5	0
<b>Całkowita liczba reakcji</b>	<b>527</b>	<b>32</b>
<b>Całkowita liczba zgłoszeń śmiertelnych AEs</b>	<b>x</b>	<b>32</b>
<b>Całkowita zgłoszeń AEs</b>	<b>220</b>	<b>X</b>

## 5.2. Ostrzeżenia opisane w charakterystyce produktu leczniczego Opdivo

W poniższej tabeli zestawiono informacje pozyskane z ChPL Opdivo, odnoszące się do specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności wraz z zaleceniami dotyczącymi dalszego postępowania w przypadku ich stwierdzenia (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Zestawienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania preparatów Opdivo (niwolumab) [13, 18, 19]**

Działanie niepożądane	Raportowane zdarzenia i ich ciężkość	Postępowanie/ Modyfikacja leczenia
<b>Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego</b>	Zapalenie płuc stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów, poprawy zmian radiologicznych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Zapalenie płuc stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego</b>	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne
	Biegunka lub zapalenie jelita grubego stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego</b>	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), aminotransferazy alaninowej (AIAT), lub bilirubiny całkowitej stopnia 2.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu, kiedy wyniki powrócą do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów, o ile było to konieczne.
	Zwiększenie aktywności AspAT, AIAT lub bilirubiny całkowitej stopnia 3. lub 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie nerek lub zaburzenie czynności nerek pochodzenia immunologicznego</b>	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 2. lub 3.	Wstrzymać stosowanie produktu OPDIVO do czasu, kiedy stężenie kreatyniny powróci do wartości początkowych i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów.
	Zwiększenie stężenia kreatyniny stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego</b>	Objawowa niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność przysadki stopnia 2. lub 3., niewydolność kory nadnerczy stopnia 2., cukrzyca stopnia 3.	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów (jeżeli było to konieczne z powodu objawów ostrego stanu zapalnego). Należy kontynuować stosowanie produktu OPDIVO wraz z hormonalną terapią zastępczą, do czasu gdy nie występują objawy.
	Niedoczynność i nadczynność tarczycy stopnia 4., niedoczynność przysadki stopnia 4., niewydolność kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., cukrzyca stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Wysypka pochodzenia immunologicznego</b>	Wysypka stopnia 3.	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO do czasu ustąpienia objawów i zakończenia doraźnego podawania kortykosteroidów
	Wysypka stopnia 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Inne zdarzenia o podłożu immunologicznym</b>	Stopień 3. (pierwsze wystąpienie)	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO
	Stopień 4. lub nawracające stopnia 3.; stopnia 2. lub 3., które utrzymują się pomimo modyfikacji leczenia	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Zapalenie mózgu</b>	Nowe oznaki ze strony układu nerwowego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego	Wstrzymać podawanie produktu OPDIVO
	Potwierdzenie zapalenia mózgu o podłożu immunologicznym	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
<b>Reakcje na wlew leku</b>	Stopień 3. i 4.	Trwale odstawić produkt leczniczy OPDIVO
	Stopień <3.	Przerwać lub spowolnić infuzję leku

## 6. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej, zidentyfikowano pięć przeglądów systematycznych dedykowanych ocenie skuteczności lub bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w leczeniu NPGS:

- Dogan 2017, [20]
- NICE 2017, [10]
- pCODR 2017, [8]
- Queirolo 2017, [21]
- Zhang 2017. [22]

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych przeglądów systematycznych oraz najważniejsze wnioski wyciągnięte przez autorów poszczególnych opracowań. Szczegółową ocenę wiarygodności poszczególnych opracowań wtórnych przedstawiono w Aneksie A.6 (str. 89)

Tabela 20.  
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych

Badanie wtórne	Populacja docelowa	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Główne wnioski
Dogan 2017 [20]	Pacjenci z NPGS	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych PD-1 (w tym NVB), PD-L1, CTLA-4, OX40, CD27 i LAG-3	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania kliniczne</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed (od 2010), clinicaltrials.gov</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 3/11</p>	45 (w tym 1 badanie dla NVB)	<p>Stosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych w populacji pacjentów z NPGS wiąże się z korzystnym przeżyciem, korzystnym profilem bezpieczeństwa oraz przedłużoną odpowiedzią na leczenie.</p> <p><b>Terapia z zastosowaniem NVB oceniana w 1 badaniu wiązała się z 30-procentową redukcją ryzyka zgonu.</b> Mediana OS u pacjentów stosujących NVB wynosiła 7,5 miesiąca, natomiast w grupie kontrolnej 5,1 miesiąca. Wśród pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math> mediana OS w grupie stosującej NVB względem kontroli wyniosła 8,7 vs 4,6 miesiąca, z kolei ekspresja PD-L1 <math>\leq 1\%</math> wyniosła 5,7 vs 5,8 miesiąca odpowiednio.</p> <p><b>NVB charakteryzuje się istotnie korzystniejszym przeżyciem całkowitym niż terapia w grupie kontrolnej.</b> Poprawa przeżycia całkowitego i ogólnej odpowiedzi jest większa u pacjentów z ekspresją PD-L1 <math>\geq 1\%</math>. <b>Ponadto, NVB cechuje się niższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią.</b></p>

Badanie wtórne	Populacja docelowa	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Główne wnioski
<p><b>NICE 2017 [10]</b></p>	<p>Pacjenci z nawrotowymi lub przerzutowymi NPGS, które uległy progresji w ciągu 6 miesięcy po chemioterapii opartej na pochodnych platyny</p>	<p><b>Niwolumab (NVB)</b></p>	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT, nRCT, niekontrolowane jednoramienne, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania przekrojowe, analizy baz danych szpitalnych, przeglądy systematyczne lub metaanalizy</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE (w tym MEDLINE In-Process) przez Ovid i przez PubMed, Embase przez Ovid, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, The Cochrane Methodology Register, abstrakty konferencyjne American Head and Neck Society, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology przeszukiwano manualnie (2013-2016), referencje odnalezionych dowodów i opracowań wtórnych</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 9/11</p>	<p><b>1</b> (2 publikacje)</p>	<p><b>NVB w porównaniu do KCP charakteryzował się statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego HR=0.70 97.73%CI[0.51; 0.96]; p=0.0101). Mediana PFS była porównywalna pomiędzy grupami, natomiast odsetek pacjentów uzyskujących obiektywną odpowiedź na leczenie był dwukrotnie wyższy w grupie stosującej NVB niż KCP (13,3% vs 5,8%).</b></p> <p>Stosowanie KCP wiązało się ze znaczącym pogorszeniem wyniku większości domen ocenianych w skali EORTC QLQ-C30 (tj. funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne i społeczne, zmęczenie i duszność) oraz skali QLQ-H&amp;N35 (tj. ból problemy sensoryczne, problemy w kontaktach towarzyskich, gęsta ślina, użycie suplementów odżywczych), podczas gdy HRQoL po zastosowaniu NVB było na ogół stabilne bez znaczących zmian.</p> <p>Problemy zdrowotne oceniane wg skali EQ-5D-3L występowały częściej po terapii KCP niż NVB.</p>

Badanie wtórne	Populacja docelowa	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Główne wnioski
pCODR 2017 [8]	Pacjenci z nawrotowymi lub przerzutowymi NPGS, które uległy progresji w ciągu 6 miesięcy po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	Niwolumab (NVB)	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania przeprowadzone na ludziach i opublikowane w języku angielskim niezależnie od typu publikacji</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> MEDLINE przez Ovid (1946-14.02.2017), Embase przez Ovid (1974-13.02.2017), The Cochrane Central Register of Controlled Trials przez Ovid i PubMed (01.2017), strony internetowe agencji lekowych FDA i EMA, rejestry badań klinicznych tj. clinicaltrials.gov i Canadian Cancer Trials, abstrakty konferencyjne przez Embase (ostatnie pięć lat), abstrakty konferencyjne American Society of Clinical Oncology przeszukiwano manualnie (lata nie dostępne w Embase)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 10/11</p>	1 (5 publikacji, w tym 3 raporty)	<p><b>NVB w porównaniu do chemioterapii obejmującej jeden z leków metotreksat, docetaksel lub cetuksymab, charakteryzował się klinicznie i statystycznie istotną poprawą przeżycia całkowitego i jakości życia. Profil bezpieczeństwa niwolumabu jest korzystniejszy względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.</b> Najważniejszym wynikiem z badania jest wydłużenie przeżycia po zastosowaniu niwolumabu. Terapia skutkowałą zmniejszeniem ryzyka zgonu o 30% w trakcie okresu obserwacji (HR = 0,70, p=0,01), ponadto odnotowano podwojenie odsetka pacjentów pozostających przy życiu po roku z 16,6% do 36%, co sugeruje trwałą poprawę przeżycia. Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopnia <math>\geq 3</math>) występowały o niemal 1/3 rzadziej w grupie otrzymującej NVB (13,1%). Najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie niwolumabu było zmęczenie (2,1%) i anemia (1,3%).</p>
Queirolo 2017 [21]	Pacjenci z NPGS, zaawansowanym czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC), rakiem nerki (RCC) i innymi nowotworami litymi	Niwolumab (NVB) Pembrolizumab	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> badania prospektywne oceniające odsetek odpowiedzi (<i>response rate</i>)</p> <p><b>Przeszukane bazy (Limit czasowy):</b> PubMed, Cochrane, Embase (bd)</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 6/11</p>	46 (w tym 1 badanie dotyczące NVB w NPGS)	<p>Nietypową odpowiedź (w większości badań określaną jako regresja lub stabilizacja guza po wcześniejszej progresji zdefiniowanej wg RECIST) na leczenie inhibitorami PD-1 odnotowano u 6% pacjentów z zaawansowanymi nowotworami, przy czym badania oceniające populację z NPGS na ogół nie oceniały tego punktu końcowego. Jedynie w badaniu oceniającym pembrolizumab dokonano oceny nietypowej odpowiedzi na leczenie, która w kohorcie rozszerzonej wynosiła 0%. Zarówno w badaniu dla pembrolizumabu, jak i niwolumabu dopuszczano leczenie pomimo wystąpienia progresji. <b>Standardową odpowiedź na leczenie (ogólna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST) w populacji z NPGS odnotowano u 15% pacjentów, w tym 13% odpowiedzi odnotowano w badaniu oceniającym niwolumab oraz 18% w badaniu oceniającym pembrolizumab.</b></p>

Badanie wtórne	Populacja docelowa	Oceniane interwencje	Metodyka	Liczba badań włączonych do przeglądu (N)	Główne wnioski
<p><b>Zhang 2017 [22]</b></p>	<p>Pacjenci z nowotworami, w tym NPGS, czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuc (NSCLC)</p>	<p>Leki z grupy TKI, inhibitorów mTOR, przeciwciał anti-VEGF, oraz anti-PD-1</p>	<p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> RCT porównujące inhibitory PD-1/L1 z placebo lub ramieniem kontrolnym</p> <p><b>Przeszukane bazy (limit czasowy):</b> PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (do 16 listopada 2016), clinicaltrials.gov, doniesienia konferencyjne z European Society of Medical Oncology, American Society of Clinical Oncology (2011-2016), ulotki leków zatwierdzonych przez FDA, referencje odnalezionych dowodów i opracowań wtórnych</p> <p><b>Analiza danych:</b> ilościowa</p> <p><b>Punkty w skali AMSTAR:</b> 5/11</p>	<p><b>12</b> (w tym 1 badanie dotyczące NVB w NPGS)</p>	<p>Zbiorcza analiza wykazała, iż u pacjentów leczonych inhibitorami PD-1 względne ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wszystkich stopni i wysokiego stopnia wynosiło odpowiednio 4,36% [2,58; 7,38] i 2,86 [1,30; 6,31]. Spośród różnych typów nowotworów włączonych do metaanalizy najwyższe ryzyko wystąpienia zapalenia płuc wszystkich stopni wiązało się z niedrobnokomórkowym rakiem płuc (RR = 5,98 [2,62; 13,63]), następnie z czerniakiem (RR = 3,52 [1,69; 7,34]) i <b>NPGS (RR = 2,35 [0,28; 19,89])</b>. Podobną zależność odnotowano w przypadku zapalenia płuc wysokiego stopnia.</p> <p><b>W badaniu oceniającym populację pacjentów z NPGS ryzyko wystąpienia zapalenia płuc w grupie stosującej niwolumab było porównywalne z grupą kontrolną – wszystkie stopnie (p=0,43), wysokiego stopnia (p=0,58).</b></p>

## 7. WNIOSKI

### Skuteczność terapii

Wyniki randomizowanego badania klinicznego CheckMate 141 wskazują, iż NVB w porównaniu z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) prowadzi do **znamiennego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego** w populacji chorych z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. Zaobserwowana w grupie NVB mediana przeżycia całkowitego (7,7 miesiąca) była o 40% dłuższa niż w ramieniu KCP (5,1 miesiąca). Miara zaobserwowanego efektu wskazuje, iż NVB pozwala na 29-procentową redukcję ryzyka zgonu, a tym samym lek ten stanowi **jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem**.

Badanie CheckMate 141 nie zostało zaprojektowane i nie posiadało odpowiedniej mocy statystycznej pozwalającej na wnioskowanie odnośnie do PFS, co może tłumaczyć, iż w niniejszym badaniu nie stwierdzono różnic w odniesieniu do tego punktu końcowego. NVB umożliwił natomiast uzyskanie odpowiedzi obiektywnej u ponad dwukrotnie wyższego odsetka osób w porównaniu z KCP (13% vs 6%).

### Jakość życia

Pacjenci otrzymujący NVB raportowali stabilizację lub trend w kierunku poprawy większości ocenianych obszarów jakości życia. Natomiast w grupie KCP odnotowano pogorszenie jakości życia w odniesieniu do różnych obszarów funkcjonowania pacjentów oraz dolegliwości związanych z chorobą. Ocena porównawcza obu technologii wykazała, iż NVB stosowany w populacji zbliżonej do docelowej zamiast KCP pozwala na **znamienną statystycznie poprawę**: obszarów funkcjonowania chorego (EORTC QLQ-C30), redukcję nasilenia dolegliwości bólowych, zaburzeń sensorycznych, ogranicza trudności w kontaktach towarzyskich i wpływ poczucia bycia chorym, przyczynia się do zmniejszenia częstości stosowania analgetyków (EORTC QLQ-H&N35) oraz poprawia ogólną ocenę stanu zdrowia w skali VAS (EQ-5D-3L VAS).

### Bezpieczeństwo terapii

**NVB jest terapią o korzystniejszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu z KCP.** Pacjenci leczeni NVB w porównaniu z KCP rzadziej doświadczali działań niepożądanych o nasileniu w stopniu 3. lub 4. (48% vs 62%) oraz działań niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (62% vs 79%), w tym zdarzeń stopnia 3/4 (15% vs 36%) oraz określanych jako ciężkie (7% vs 15%).

Spośród zdarzeń ogółem NVB w porównaniu z KCP charakteryzował się niższym ryzykiem wystąpienia anemii (20% vs 35%) oraz astenii (11% vs 23%). W analizie zdarzeń o potencjalnym związku



z przyjmowaną terapią NVB w porównaniu z technologią referencyjną cechował się lepszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka zaburzeń ogólnych i zdarzeń w miejscu podania (w tym epizodów stopnia 3/4.), zaburzeń skóry i tkanek podskórnych, zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (w tym stopnia 3/4.) oraz zaburzeń układu nerwowego. Z kolei analiza zdarzeń określanych jako ciężkie w grupie NVB wykazała niższe niż w ramieniu KCP ryzyko zakażeń i zarażeń związanych z terapią. NVB w porównaniu z KCP charakteryzował się wyższym ryzykiem zaburzeń układu wewnętrzwydzielniczego, w tym głównie niedoczynności tarczycy oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania określanych jako ciężkie.

## 8. OGRANICZENIA

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej:

1. Niniejsza analiza przeprowadzona została w oparciu o pojedyncze badanie RCT, w którym nie stosowano podwójnego zaślepienia. Należy jednakże podkreślić, iż w omawianym przypadku otwarty charakter badania posiada swoje uzasadnienie w różnicach dotyczących sposobu dawkowania ocenianych technologii oraz ich podawania. Zgodnie z wytycznymi oceny terapii przeciwnowotworowych, opublikowanymi przez EMA, zastosowanie zaślepienia w szeregu terapii onkologicznych mogłoby utrudnić lub wręcz uniemożliwić postępowanie medyczne w przypadku zaistnienia zdarzeń niepożądanych, a tym samym stanowiłoby nieuzasadnione zagrożenie dla zdrowia pacjenta. [23]
2. Analiza przeżycia wolnego od progresji przeprowadzona została w oparciu o kryteria progresji guza, które nie były w pełni adekwatne do oceny technologii immuno-onkologicznych. Działanie tego rodzaju leków prowadzi bowiem do wzmożonej odpowiedzi immunologicznej w obrębie guza, prowadzącej do naciekania tkanek nowotworowych przez komórki układu odpornościowego, co w badaniach obrazowych może zostać mylnie zinterpretowane jako powiększenie się guza.
3. W badaniu związek działań niepożądanych z przyjmowanym leczeniem oceniany był według badaczy, przy czym nie odnaleziono informacji odnośnie do sposobu oceny tego związku.
4. Interwencje stosowane w ramach klasycznej chemioterapii paliatywnej w badaniu CheckMate\_141 mogą nie w pełni odzwierciedlać praktykę kliniczną w Polsce w populacji docelowej, jednak należy podkreślić, iż w przedmiotowym wskazaniu brak jest jednolitych standardów postępowania medycznego, a żadna z dotychczas rekomendowanych terapii nie posiada udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżycia całkowitego.

## 9. DYSKUSJA

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa niwolumabu (NVB) u dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny.

Wybór komparatora dla NVB przeprowadzono zgodnie z wytycznymi HTA i minimalnymi wymogami dla analiz HTA zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku oraz przy uwzględnieniu wskazań wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do postępowania medycznego w przedmiotowej populacji. Zidentyfikowane stanowiska towarzystw onkologicznych wskazują na brak jednolitych standardów postępowania u chorych z NPGS, u których doszło do progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. Z wyjątkiem NVB, żadna z opcji wymienianych w wytycznych nie posiada udowodnionej skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżycia ogółem, a dostępne dla nich dowody naukowe ograniczają się jedynie do badań niskiej wiarygodności. Mając na uwadze wskazania wytycznych praktyki klinicznej oraz aktualny status refundacyjny w Polsce uznano, iż najwłaściwszym komparatorem dla NVB jest klasyczna chemioterapia paliatywna (KCP). Ze względu na brak ustalonych standardów terapia ta może być realizowana przy użyciu wielu różnych schematów leczenia z wykorzystaniem chemioterapeutyków stosowanych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym. Mając jednak na uwadze prawdopodobny brak oczekiwanej korzyści w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz wysoką toksyczność chemioterapii, należy stwierdzić, iż najwłaściwszą technologią referencyjną dla NVB stanowić będzie monochemioterapia bez pochodnych platyny. Taka forma leczenia charakteryzuje się akceptowalnym profilem toksyczności i wydaje się, iż w najlepszy sposób odpowiada aktualnej praktyce klinicznej.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o jedno badanie RCT (CheckMate 141), czyli materiał dowodowy z najwyższego dostępnego poziomu klasyfikacji dowodów naukowych, porównujące NVB z KCP wybraną przez lekarza u chorych z zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, gardła lub krtani, u których doszło do wznowy lub progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny. Odnalezione badanie zidentyfikowano w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego. [4]

Kryteria włączenia w odnalezionym badaniu w dużej mierze były spójne z populacją docelową zdefiniowaną w ramach wniosku refundacyjnego. Do badania włączano bowiem dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym rakiem płaskonabłonkowym jamy ustnej, gardła lub krtani, zmianami możliwymi do oceny według kryteriów RECIST v1.1, u których wystąpiła wznowa lub progresja po wcześniejszej chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny. Kryteria włączenia oraz charakterystyka populacji badanej w odniesieniu do stopnia sprawności ECOG (98% pacjentów ze stanem  $\leq 1$ ) w dużym stopniu były spójne z wnioskowaną populacją. W ramach grupy kontrolnej badania CheckMate\_141 pacjenci otrzymywali jedną z trzech monoterapii z wykorzystaniem metotreksatu, docetakselu lub cetuksymabu, a decyzja odnośnie do wyboru leżała w gestii badacza. Tym samym

grupa referencyjna badania CheckMate\_141 w dużej mierze odpowiada przyjętej definicji komparatora w niniejszej analizie. Pomimo iż cetuksymab nie jest dostępny w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, to jednak znajduje się wśród opcji wymienianych w leczeniu nawrotowego, nieresekcyjnego lub przerzutowego NPGS, a cytowane przez wytyczne NCCN dowody naukowe nie stanowią przesłanek o różnicy efektywności cetuksymabu oraz innych chemioterapii w populacji docelowej. Tym samym nie ma podstaw naukowych do twierdzenia, iż uwzględnienie cetuksymabu w badaniu CheckMate\_141 mogło wpłynąć na wiarygodność zewnętrzną uzyskiwanych wyników w odniesieniu do polskiej praktyki klinicznej.

Wyniki badania CheckMate\_141 wskazują, iż **NVB w porównaniu z KCP w sposób znamieny statystycznie wydłuża OS** u chorych z NPGS, u których doszło do wznowy choroby po chemioterapii obejmującej pochodne platyny (HR = 0,70 [CI<sub>97,73%</sub>: 0,51; 0,96], p = 0,01). Tym samym w przedmiotowej populacji NVB stanowi **jedyną dopuszczoną do obrotu i dostępną w Polsce opcję terapeutyczną, która posiada udowodnioną skuteczność w odniesieniu do przeżycia ogółem**. Ponadto **NVB w porównaniu z KCP umożliwił uzyskanie ORR u ponad 2-krotnie wyższego odsetka pacjentów** (13% vs 6%; RB = 2,30 [1,05; 5,07]), a także pozwalał na **znamienne statystycznie poprawę wielu obszarów jakości życia**, odnoszących się do: funkcjonowania pacjenta (EORTC QLQ-C30), nasilenia dolegliwości bólowych, zaburzeń sensorycznych, trudności w kontaktach towarzyskich i poczucia bycia chorym, częstości stosowania analgetyków (EORTC QLQ-H&N35) oraz ogólnej oceny stanu zdrowia w skali VAS (EQ-5D-3L VAS).

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, iż **NVB jest opcją o korzystniejszym niż KCP profilu bezpieczeństwa**. NVB w porównaniu z KCP znamienne rzadziej prowadził do wystąpienia działań niepożądanych o nasileniu w stopniu 3/4. (48% vs 62%) oraz działań niepożądanych posiadających związek z przyjmowaną terapią (62% vs 79%), w tym zdarzeń stopnia 3/4. (15% vs 36%) oraz określanych jako ciężkie (7% vs 15%). Spośród zdarzeń ogółem NVB w porównaniu z KCP charakteryzował się niższym ryzykiem wystąpienia anemii (20% vs 35%) oraz astenii (11% vs 23%), natomiast w odniesieniu do zdarzeń o potencjalnym związku z przyjmowaną terapią NVB cechował się lepszym profilem bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka zaburzeń ogólnych i zdarzeń w miejscu podania (w tym epizodów stopnia 3/4.), zaburzeń skóry i tkanek podskórnych, zaburzeń układu krwionośnego i limfatycznego (w tym stopnia 3/4.) oraz zaburzeń układu nerwowego. Z kolei analiza zdarzeń określanych jako ciężkie w grupie NVB wykazała niższe niż w ramieniu KCP ryzyko zakażeń i zarażeń związanych z terapią. Z kolei w porównaniu z KCP oceniana interwencja zwiększała ryzyko wystąpienia zaburzeń układu wewnętrzwydzielniczego, w tym głównie niedoczynności tarczycy oraz zaburzeń metabolizmu i odżywiania.

Podsumowując, **NVB jest interwencją o udowodnionej skuteczności w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem jamy ustnej, gardła lub krtani, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia opartego na pochodnych platyny. W tak zdefiniowanej populacji chorych NVB w porównaniu z chemioterapią paliatywną znamienne statystycznie wydłuża przeżycie całkowite, poprawia jakość życia oraz redukuje ryzyko działań niepożądanych**

**związanych z leczeniem.** Objęcie refundacją NVB ze środków publicznych w populacji docelowej pozwoli na dostęp do jedynej terapii o udowodnionej skuteczności i lepszym profilu bezpieczeństwa w stosunku do aktualnego postępowania medycznego.

## 10. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ZE WZGLĘDU NA WYMOGI ROZPORZĄDZENIA MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 2 KWIETNIA 2012 ROKU

Tabela 21.  
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>		
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. Opis problemu zdrowotnego	Analiza problemu decyzyjnego	str. 11
2. Opis technologii opcjonalnych	Analiza problemu decyzyjnego	str. 41
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3.1 i A.1	str. 20 i 69
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	str. 14
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 6	str. 51
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
6. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 3.2 i A.2	str. 21 i 72
7. Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 3.2 i A.2	str. 21 i 72
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
8. Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	str. 14
9. Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	str. 20
10. Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Rozdz. A.1	str. 69
11. Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1 (Rysunek 1)	str. 20
12. Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 i A.2	str. 21 i 72
13. Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4.1 i 4.2	str. 25 i 32
14. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 5	str. 47
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

## 11. 2BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment) v.3.0. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytyczne-hta/>.
2. Haggins J, Green S. (2011) Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration Dostęp: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_8/8\\_assessing\\_risk\\_of\\_bias\\_in\\_included\\_studies.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm).
3. AMSTAR - Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews. Dostęp: [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) (18.9.2017).
4. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 375(19):1856–1867.
5. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, Kasper S, Even C, Vokes EE, Worden F, Saba NF, Kiyota N, Haddad R, Tahara M, Grünwald V, i in. (2017) Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 18(8):1104–1115.
6. Gillison ML, Blumenschein GR, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden FP, Saba NF, Iglesias Docampo LC, Haddad RI, Rordorf T, i in. (2017) Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) for platinum-refractory (PR) recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN; Checkmate 141): Outcomes in first-line (1L) R/m patients and updated safety and efficacy. *JCO* 35(15\_suppl):6019–6019.
7. clinicaltrials.gov. (2017) Raport NCT02105636: An Open Label, Randomized Phase 3 Clinical Trial of Nivolumab vs Therapy of Investigator's Choice in Recurrent or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02105636>.
8. pan-Canadian Oncology Drug Review. (2017) Initial Clinical Guidance Report. Nivolumab (Opdivo) for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Dostęp: [https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_nivolumab\\_opdivo\\_scchn\\_in\\_cgr.pdf](https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_nivolumab_opdivo_scchn_in_cgr.pdf).
9. EMEA. (2017) Assessment report nivolumab (Opdivo). Procedure No. EMEA/H/C/003985/0017. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003985/WC500229517.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500229517.pdf).
10. NICE. (2017) Single Technology Appraisal Nivolumab for treating recurrent or metastatic squamous - cell carcinoma of the head and neck after platinum - based chemotherapy. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10080/documents/committee-papers-2>.
11. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. (2009) Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin. Cancer Res.* 15(23):7412–7420.
12. FDA. (2017) OPDIVO (nivolumab) injection, for intravenous use - HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Dostęp: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
13. FDA MetWatch. Safety Information - Opdivo (nivolumab) Injection. WebContent, Dostęp: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm472431.htm> (13.10.2016).
14. URPL. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Niwolumab; pembrolizumab – odrzucenie przeszczepu (EPITT nr 18781). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Other/2017/04/WC500225202.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2017/04/WC500225202.pdf).
15. URPL. (2017) Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Niwolumab – pemfigoid (EPITT nr 18759). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Other/2017/03/WC500222392.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Other/2017/03/WC500222392.pdf).
16. MHRA. (2017) Interactive Drug Analysis Profile - Nivolumab. Dostęp: [https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK\\_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK\\_NON\\_000927301396.zip&agency=MHRA](https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000927301396.zip&agency=MHRA) (18.9.2017).
17. Drug Analysis Print. Drug name: Everolimus. MHRA Dostęp: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_6915993172049074.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_6915993172049074.pdf).
18. FDA MedWatch. (2016) Opdivo - highlights of prescribing information. Dostęp: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).
19. EMA. (2016) Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003985/WC500189765.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf).
20. Dogan V, Rieckmann T, Münscher A, Busch C-J. (2017) Current studies of immunotherapy in head and neck cancer. *Clin Otolaryngol.*

21. Queirolo P, Spagnolo F. (2017) Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 59:71–78.
22. Zhang S, Liang F, Zhu J, Chen Q. (2017) Risk of Pneumonitis Associated with Programmed Cell Death 1 Inhibitors in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Mol. Cancer Ther.* 16(8):1588–1595.
23. EMA. (2012) Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf).
24. R. L. (2017) Nivolumab for Squamous-Cell Cancer of Head and Neck. *New England Journal of Medicine* 376(6):595–596.
25. CADTH. Opdivo for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN). Dostęp: <https://www.cadth.ca/opdivo-squamous-cell-carcinoma-head-and-neck-scchn-details> (21.12.2016).
26. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, Schmidgen MI, Gutzmer R, Utikal JS, Göppner D, Hassel JC, Meier F, Tietze JK, Forschner A, Weishaupt C, i in. (2016) Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur. J. Cancer* 60:210–225.
27. Guirgis HM. (2017) Costs and values of nivolumab in second-line cancer. *JCO* 35(15\_suppl):e20629–e20629.
28. Tran DC, Colevas AD, Chang ALS. (2017) Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Dermatol* 153(1):92–94.
29. Barbee MS, Ogunniyi A, Horvat TZ, Dang TO. (2015) Current status and future directions of the immune checkpoint inhibitors ipilimumab, pembrolizumab, and nivolumab in oncology. *Ann.Pharmacother.* 49(8):907–937.
30. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. (2016) Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur. J. Cancer* 60:12–25.
31. Li Q, Prince MEP, Moyer JS. (2015) Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 51(4):299–304.
32. Marabelle A, Routy B, Michels J, Kroemer G, Zitvogel L. (2015) Prime time for immune-checkpoint targeted therapy at ASCO 2015. *Oncimmunology* 5(3):.
33. Varilla V, Atienza J, Dasanu CA. (2013) Immune alterations and immunotherapy prospects in head and neck cancer. *Expert Opin Biol Ther* 13(9):1241–1256.
34. Bins S, Meerten E van, Mathijssen RHJ. (2017) Nivolumab for Squamous-Cell Cancer of Head and Neck. *N. Engl. J. Med.* 376(6):595–596.
35. Brower V. (2015) ASCO Reveals Additional Promising Results With Immunotherapies. *J Natl Cancer Inst* 107(10):.
36. Busch C-J, Laban S, Knecht R, Hoffmann TK. (2016) [Immunotherapeutic studies of head and neck tumors : Highlights of the 2016 ASCO Annual Meeting]. *HNO* 64(10):708–716.
37. (2016) Nivolumab should be standard for head and neck cancer. *Clinical Pharmacist* 8(5):.
38. Concha-Benavente F, Gillison ML, Blumenschein GR, Harrington K, Fayette J, Colevas AD, Licitra L, Kasper S, Even C, Worden FP, Saba NF, Haddad RI, Tahara M, Hasegawa Y, Yen C-J, i in. (2017) Characterization of potential predictive biomarkers of response to nivolumab in CheckMate 141 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *JCO* 35(15\_suppl):6050–6050.
39. DeRosa M, Cocks K, Taylor F, Bobiak S, Juarez Garcia A, Shaw J. Analyses of healthcare resource utilization (HCRU) in checkmate 141, a phase 3 study of nivolumab versus investigator's choice (IC) in patients with recurrent or metastatic (R/M) platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Value in Health* 20:A113.
40. Ferris R, Blumenschein G. (2016) Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *British Dental Journal* 221(10):632.
41. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra LF, Harrington KJ, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden FP, Haddad RI, Kiyota N, Tahara M, Monga M, i in. (2016) Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. *JCO* 34(15\_suppl):6009–6009.
42. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, Even C, Blumenschein GR, Harrington K, Guigay J, Vokes EE, Saba NF, Haddad RI, Ramkumar S, Russell J, Brossart P, Tahara M, Monga M, i in. (2017) Nivolumab (Nivo) vs investigator's choice (IC) in patients with recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Efficacy and safety in CheckMate 141 by prior cetuximab use. *JCO* 35(15\_suppl):6020–6020.
43. Fuereder T. (2016) Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Memo* 9:66–69.
44. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, Harrington K, Kasper S, Vokes EE, Even C, Worden F, Saba NF, Docampo LCI, Haddad R, Rordorf T, i in. (2016) Abstract CT099: Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): CheckMate-141. *Cancer Res* 76(14 Supplement):CT099-CT099.



45. Harrington K, Ferris RL, Shaw J, Taylor F, Derosa M, Turner-Bowker D, Morrissey L, Cocks K, Kiyota N, Gillison M, Guigay J. (2016) Patient-reported outcomes (PROs) in recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) treated with nivolumab (nivo) or investigator's choice (IC): CheckMate 141. *Ann Oncol* 27(suppl\_6):
46. Karabajakian A, Toussaint P, Neidhardt E-M, Paulus V, Saintigny P, Fayette J. (2017) Chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck cancers. *Anticancer Drugs* 28(4):357–361.
47. Outh-Gauer S, Le Tourneau C, Broudin C, Scotte F, Roussel H, Hans S, Mandavit M, Tartour E, Badoual C. (2017) [Current events in immunotherapy for upper aerodigestive tract cancer]. *Ann Pathol* 37(1):79–89.
48. Rose S. (2016) Nivolumab Doubles Survival for Patients with HNSCC. *Cancer Discov* 6(7):OF3.
49. Singer S. (2017) Quality of life after nivolumab treatment for head and neck cancer. *The Lancet Oncology* 18(8):993–994.
50. Tandy S. (2016) Nivolumab for recurrent or metastatic head and neck cancer. *The Lancet Oncology* 17(11):e483.
51. Xie X, O'Neill W, Pan Q. (2017) Immunotherapy for head and neck cancer: the future of treatment? *Expert Opin Biol Ther* 17(6):701–708.
52. Ye X, Costantini C. (2017) Immunotherapy in head and neck cancer. *Translational Cancer Research* 6(1):48–55.
53. Péus D, Newcomb N, Hofer S. (2013) Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. *BMC Med Inform Decis Mak* 13:72.
54. Płużański A. (2014) Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. *Nowotwory. Journal of Oncology* 64(4):331–335.

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej: schemat PICO .....	13
Tabela 2.	Badanie włączone do analizy klinicznej.....	20
Tabela 3.	Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej .....	23
Tabela 4.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Ferris 2016 na podstawie Cochrane Handbook.....	23
Tabela 5.	Przeżycie całkowite dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej .....	25
Tabela 6.	Ryzyko zgonu dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	25
Tabela 7.	Przeżycie wolne od progresji dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej .....	26
Tabela 8.	Ryzyko progresji lub zgonu dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej .....	26
Tabela 9.	Najlepsza uzyskana odpowiedź na leczenie dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	27
Tabela 10.	Czas do uzyskania oraz czas trwania uzyskanej odpowiedzi dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	27
Tabela 11.	Pacjenci nadal biorący udział w badaniu dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	32
Tabela 12.	Przerwanie terapii dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej (blokada bazy danych: 18.12.2015).....	32
Tabela 13.	AE ogółem dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	33
Tabela 14.	AE uznane za związane z leczeniem dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	34
Tabela 15.	SAE dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej .....	36
Tabela 16.	AE specjalnego zainteresowania według kategorii dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	40
Tabela 17.	AE uznane za związane z leczeniem dla porównania NVB względem klasycznej chemioterapii paliatywnej.....	43
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane z raportu dotyczącego niwolumabu na podstawie Żółtych Kart z dnia 30 czerwca 2017 roku ze strony MHRA [17] .....	49
Tabela 19.	Zestawienie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania preparatów Opdivo (niwolumab) [13, 18, 19].....	50
Tabela 20.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z odnalezionych opracowań wtórnych .....	52
Tabela 21.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy klinicznej.....	62
Tabela 22.	Wyniki przeszukania dla zapytania klinicznego w bazie MEDLINE .....	69
Tabela 23.	Wyniki przeszukania dla zapytania klinicznego w bazie Cochrane .....	69
Tabela 24.	Wyniki przeszukania dla zapytania klinicznego w bazie Embase.....	70
Tabela 25.	Wyniki przeszukania w pozostałych źródłach informacji medycznej .....	70
Tabela 26.	Wyniki analizy w podgrupach w odniesieniu do czasu potrzebnego do uzyskania zdarzenia [4, 9, 25].....	75
Tabela 27.	Wyniki analizy w podgrupach w odniesieniu do odsetka zdarzeń .....	75
Tabela 28.	Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate_141.....	77
Tabela 29.	Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate_141.....	80
Tabela 28.	AE związane z leczeniem (TRAE) z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB względem KCP.....	83
Tabela 29.	SAE dla porównania NVB względem KCP z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia	84
Tabela 30.	AE specjalnego zainteresowania według kategorii dla porównania NVB względem KCP.	87
Tabela 31.	Wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR.....	89
Tabela 32.	Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia	89
Tabela 33.	Opis skali ECOG .....	91

---

Tabela 34.	Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST.....	91
Tabela 35.	Kryteria odpowiedzi zmian niemierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST.....	92
Tabela 36.	Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie .....	92
Tabela 37.	Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC .....	93
Tabela 38.	Kryteria odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków immunoonkologicznych.....	94
Tabela 39.	Badania kliniczne w toku (clinicaltrials.gov i EU CTR).....	95
Tabela 42.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad.....	97
Tabela 43.	Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook.....	97
Tabela 44.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR) – tłumaczenie własne .....	100
Tabela 43.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych .....	102
Tabela 44.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych .....	102

## 13. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań.....	21
Rysunek 2. Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-C30) dla porównania NVB vs KCP – analiza ITT [4]	29
Rysunek 3. Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-H&N35) dla porównania NVB vs KCP – analiza ITT [4] .....	30
Rysunek 4. Zmiana jakości życia (EQ-5D-3L VAS) dla porównania NVB vs KCP [4].....	31
Rysunek 5. Zmiana jakości życia (EQ-5D-3L problemy zdrowotne) dla porównania NVB vs KCP [4] .	31
Rysunek 6. Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-C30) dla porównania NVB vs KCP.....	82
Rysunek 7. Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-H&N35) dla porównania NVB vs KCP.....	82
Rysunek 8. Zmiana jakości życia (EQ-5D-3L) dla porównania NVB vs KCP .....	83

## ANEKS A

### A.1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 22.  
Wyniki przeszukania dla zapytania klinicznego w bazie MEDLINE

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous OR squamous-cell OR "squamous cell" OR metastatic OR recurrent	5 005 150
#2	"head-and-neck" OR head OR neck OR "oral cavity" OR oral-cavity OR oral OR lip OR larynx OR laryngeal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR trachea OR oropharynx OR oropharyngeal OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR nose OR nasal OR "nasal sinus" OR paranasal OR "skull base" OR skull-base OR tongue OR epiglottis OR glottis OR gingival OR gingival OR cheek OR cheeks	1 877 417
#3	#1 AND #2	478 316
#4	"head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancer" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms"[MeSH Terms] OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR "cancer of head and neck" OR HNSCC OR SCCHN	277 952
#5	#3 OR #4	575 824
#6	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti PD-1"	2226
#7	#5 AND #6	126
<b>Data ostatniego przeszukania: 22.08.2017</b>		

Tabela 23.  
Wyniki przeszukania dla zapytania klinicznego w bazie Cochrane

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous OR squamous-cell OR "squamous cell" OR metastatic OR recurrent	141 805
#2	"head-and-neck" OR head OR neck OR "oral cavity" OR oral-cavity OR oral OR lip OR larynx OR laryngeal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR trachea OR oropharynx OR oropharyngeal OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR nose OR nasal OR "nasal sinus" OR paranasal OR "skull base" OR skull-base OR tongue OR epiglottis OR glottis OR gingival OR gingival OR cheek OR cheeks	174 335
#3	#1 AND #2	25 641
#4	"head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancer" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR HNSCC OR SCCHN OR MeSH descriptor: [Head and Neck Neoplasms] explode all trees	7089
#5	#3 OR #4	27 470

#6	Nivolumab OR MDX-1106 OR "MDX 1106" OR MDX1106 OR ONO-4538 OR "ONO 4538" OR ONO4538 OR BMS-936558 OR "BMS 936558" OR BMS936558 OR Opdivo OR "anti-PD-1" OR "anti-PD-1 monoclonal antibody" OR "anti-PD-1 antibody"	179
#7	#5 AND #6	19
<b>Data ostatniego przeszukania: 22.08.2017</b>		

**Tabela 24.**  
Wyniki przeszukania dla zapytania klinicznego w bazie Embase

L.p.	Zapytanie	Wynik
#1	tumor OR cancer OR neoplasm OR carcinoma OR malignancy OR squamous OR squamous-cell OR 'squamous cell' OR metastatic OR recurrent	4 527 813
#2	"head-and-neck" OR head OR neck OR "oral cavity" OR oral-cavity OR oral OR lip OR larynx OR laryngeal OR pharynx OR pharyngeal OR throat OR trachea OR oropharynx OR oropharyngeal OR nasopharynx OR nasopharyngeal OR hypopharynx OR hypopharyngeal OR nose OR nasal OR "nasal sinus" OR paranasal OR "skull base" OR skull-base OR tongue OR epiglottis OR glottis OR gingival OR gingival OR cheek OR cheeks	2 175 899
#3	#1 AND #2	587 494
#4	"head and neck tumor" OR "head and neck tumors" OR "head and neck cancer" OR "head and neck cancer" OR "head and neck neoplasm" OR "head and neck neoplasms" OR "head and neck carcinoma" OR "head and neck carcinomas" OR HNSCC OR SCCHN OR 'head and neck cancer'/exp AND [embase]/lim	142 113
#5	#3 OR #4	611 106
#6	nivolumab OR 'mdx 1106' OR mdx1106 OR 'ono 4538' OR ono4538 OR 'bms 936558' OR bms936558 OR opdivo OR 'anti-pd-1' OR 'anti-pd-1 monoclonal antibody' OR 'anti-pd-1 antibody' AND [embase]/lim	6633
#7	#5 AND #6	984
<b>Data ostatniego przeszukania: 22.08.2017</b>		

**Tabela 25.**  
Wyniki przeszukania w pozostałych źródłach informacji medycznej

Źródło	Zapytanie	Wynik
<b>CRD</b> <i>(Centre for Reviews and Dissemination)</i>	Nivolumab	40
	Opdivo	12
	nivolumab AND "head and neck "; Filter: titles	1
<b>Rejestry badań klinicznych</b>		
<b>Rejestr badań klinicznych</b> <i>Clinicaltrials.gov</i>	(nivolumab OR opdivo)	490
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	48
	(nivolumab OR opdivo) AND HNSCC	22
<b>Rejestr badań klinicznych</b> <i>EU CTR</i>	(nivolumab OR opdivo)	111
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	8
	(nivolumab OR opdivo) AND HNSCC	4

Źródło	Zapytanie	Wynik
<b>Strony internetowe towarzystw naukowych</b>		
<b>Strona internetowa towarzystwa naukowego ESMO</b> <i>(European Society for Medical Oncology)</i>	(nivolumab OR opdivo)	102
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	12
<b>UKNMG</b> <i>(United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines)</i>	<i>Towarzystwo nie posiada własnej strony internetowej</i>	–
<b>NCCN</b> <i>(National Comprehensive Cancer Network)</i>	(nivolumab OR opdivo)	169
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	57
<b>SEOM</b> <i>(Servicio de Oncología Médica, Spain)</i>	(nivolumab OR opdivo)	189
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	–
<b>PTOK</b> <i>(Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej)</i>	nivolumab	10
	opdivo	5
<b>Strony internetowe wybranych agencji lekowych</b>		
<b>EMA (European Medicines Agency)</b>	nivolumab	810
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	114
<b>FDA (Food &amp; Drug Agency)</b>	nivolumab	217
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	31
<b>URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych)</b>	nivolumab	1
<b>MHRA (Medicines &amp; Healthcare products Regulatory Agency)</b>	nivolumab	4
<b>TGA (Therapeutic Goods Administration)</b>	nivolumab	31
	(nivolumab OR opdivo) AND "head and neck"	9
<b>Strony internetowe producentów leków</b>		
<b>Bristol-Myers Squibb (BMS)</b>	<i>Brak możliwości automatycznego przeszukania wszystkich badań przeprowadzonych przez BMS (dostępne tylko badania w toku). Zgodnie z informacją na stronie wszystkie badania publikowane są na stronach clinicaltrials.gov oraz EU CTR. W wierszach poniżej przedstawiono rezultaty przeszukania badań w toku</i>	–
	nivolumab AND "head and neck"	3
	nivolumab AND HNSCC	56
<b>Data ostatniego przeszukania: 28.08.2017</b>		

## A.2. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

CHECKMATE 141 (Ferris 2016)	
Randomizowane, prospektywne badanie kliniczne fazy III, przeprowadzone w schemacie otwartym, porównujące niwolumab (NVB) względem klasycznej chemioterapii paliatywnej (KCP) u pacjentów NPGS, u których doszło do wznowy lub progresji choroby po wcześniejszej chemioterapii z wykorzystaniem pochodnych platyny.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Histologicznie potwierdzony nawrotowy lub metastatyczny rak głowy i szyi (jamy ustnej, gardła, krtani) pochodzenia nabłonkowego, w stopniu zaawansowania 3/4., niepodatnym na terapię miejscową z intencją wyleczenia (chirurgia lub radioterapia z lub bez chemioterapii),</li> <li>Dokumentacja pozwalająca określić status HPV dla nowotworu w ustnej części gardła (p16+/p16-),</li> <li>Stan pacjenta w skali ECOG PS 0-1,</li> <li>Progresja lub wznowa guza w ciągu 6 miesięcy od ostatniej dawki leczenia platyną (adjuwantne (z RT po chirurgii), pierwotnym (z RT), w nawrocie guza bądź w przerzutach),</li> <li>Możliwość zmierzenia nowotworu wg kryteriów RECIST 1.1 za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego,</li> <li>Tkanka nowotworu musi być dostępna do analizy ekspresji PD-L1 i innych badań współzależnych biomarkerów: <ul style="list-style-type: none"> <li>w przypadku, w którym świeża biopsja jest niemożliwa, musi być dostępny starszy materiał tkanki</li> <li>pacjent nie może otrzymywać terapii systemowej po biopsji i przed <i>screeningiem</i></li> <li>próbka guza musi zostać pobrana z miejsca przerzutu lub z nieoperacyjnego miejsca choroby</li> </ul> </li> <li>Wcześniejsza RT zakończona na 4 tygodnie przed podaniem badanego leku. Wcześniejsza ogniskowa paliatywna RT zakończona na 2 tygodnie przed podaniem badanego leku,</li> <li>Leki immunosupresyjne odstawione na 2 tygodnie przed podaniem badanego leku,</li> <li>&gt;18 lat</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>Aktywne przerzuty do mózgu lub opon mózgowych, <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z przerzutami do mózgu byli kwalifikowani jeśli nie mieli progresji (badanie MRI) co najmniej 8 tygodni po wcześniejszym leczeniu i 28 dni przed podaniem badanego leku,</li> </ul> </li> <li>Histologicznie potwierdzony nawrót lub przerzuty nowotworu nosowej części gardła, nowotwór pochodzenia nabłonkowego bez znanego umiejscowienia pierwotnego, nowotwór ślinianek lub nowotwór pochodzenia nienabłonkowego,</li> <li>Jakiegokolwiek poważne lub niekontrolowane choroby,</li> <li>Nowotwór złośliwy aktywny w ciągu ostatnich 3 lat z wyjątkiem miejscowych wyleczalnych nowotworów, które zostały wyleczone,</li> <li>Aktywna udokumentowana lub podejrzewana choroba autoimmunologiczna <ul style="list-style-type: none"> <li>bielactwo, T2DM, resztkowa niedoczynność tarczycy spowodowana stanem autoimmunologicznym wymagającym tylko leczenia hormonalnego, łuszczyca niewymagająca leczenia systemowego lub stany które nie powinny się objawiać bez zewnętrznych czynników mogły zostać włączone,</li> </ul> </li> <li>Pacjent wymagający leczenia systemowego z żadnym z kortykosteroidów lub innym lekiem immunosupresyjnym w ciągu 12 dni przed podaniem badanego leku,</li> <li>Wcześniejsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1m anti-PD-L1, anti PD-L2, anti-CTLA-4 lub innymi przeciwciałami lub lekami wpływającymi na kostymulację komórek T lub szlaki immunologicznych cząsteczek,</li> <li>Leczenie CT, RT, lekami biologicznymi lub lekami eksperymentalnymi w ciągu 28 dni przed podaniem leku badanego,</li> <li>Pozytywny wynik testu na HBV, HCV lub pozytywny test HIV lub AIDS w wywiadzie,</li> <li>Jakiegokolwiek toksyczność ogólnoustrojowa przypisywana wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej inna niż łysienie i zmęczenie należąca do 1 grupy (NCI CTCAe v4) lub wartości początkowej przed podaniem leku. Pacjenci z toksycznością przypisywaną wcześniejszej systemowej terapii przeciwnowotworowej, u których nie można spodziewać się poprawy.</li> </ol> |
|--|---|

### Oceniane punkty końcowe

**I-rzędowy PK:** Przeżycie całkowite

**Pozostałe PK:** Przeżycie wolne od progresji, odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie, czas odpowiedzi na leczenie, związek między stężeniem PD-L1 a HPV i całkowitym przeżyciem/całkowitym przeżyciem bez progresji/odsetkiem odpowiedzi na leczenie, profil bezpieczeństwa, jakość życia.

### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	NIWOLUMAB	KLASYCZNA CHEMIOTERAPIA PALIATYWNA
Liczba pacjentów	240	121
Wiek, mediana [zakres] (lata)	59 (29 – 83)	61 (28 – 78)



CHECKMATE 141 (Ferris 2016)			
<b>Płeć [M] (%)</b>	194 (82,1)	104 (85,1)	
<b>Odsetek pacjentów palących (%)</b>	<b>Obecny lub były palacz</b>	191 (79,6)	85 (70,2)
	<b>Nigdy niepalący</b>	39 (16,2)	31 (25,6)
	<b>Nie raportowano</b>	10 (4,2)	5 (4,1)
<b>Stan na podstawie skali ECOG (%)</b>	<b>0</b>	79 (20,4)	23 (19,0)
	<b>1</b>	189 (78,8)	94 (77,7)
	<b>≥2</b>	1 (0,4)	3 (2,5)
	<b>Nie raportowano</b>	1 (0,4)	1 (0,8)
<b>Umiejscowienie guza pierwotnego (%)</b>	<b>Krtani</b>	34 (14,2)	15 (12,4)
	<b>Jama ustna</b>	108 (45,0)	67 (55,4)
	<b>Gardło</b>	92 (38,3)	36 (29,8)
	<b>Inne</b>	6 (2,5)	3 (2,5)
<b>Ilość otrzymanych wcześniej linii leczenia (%)</b>	<b>1</b>	106 (44,2)	58 (47,9)
	<b>2</b>	80 (33,3)	45 (37,2)
	<b>≥3</b>	54 (22,5)	18 (14,9)
<b>Kontekst wcześniejszej terapii (%)</b>	<b>Adjuwantowa</b>	37 (15,4)	21 (17,4)
	<b>Neoadjuwantowa</b>	17 (7,1)	16 (13,2)
	<b>Choroba pierwotna</b>	173 (72,1)	83 (68,6)
	<b>Choroba przerzutowa</b>	112 (46,7)	59 (48,8)
<b>Wcześniejsze leczenie cetuksymabem (%)</b>	150 (62,5)	72 (59,5)	
Interwencja i komparator			
<b>Schemat badania</b>	NVB 3 mg/kg m.c. infuzja co 2 tygodnie	Infuzja raz na tydzień: • MET 40-60 mg/m <sup>2</sup> pc., lub • DOC 30-40 mg/m <sup>2</sup> pc., lub • CET pierwsza dawka 400 mg/m <sup>2</sup> pc. Kolejne 250 mg/m <sup>2</sup> pc.	
<b>Interwencje</b>	Niwolumab	Klasyczna chemioterapia paliatywna z wykorzystaniem metotreksatu lub docetakselu lub cetuksymabu	
<b>Kointerwencje</b>	bd	bd	
<b>Okres interwencji mediana [zakres]</b>	1,9 [bd]	1,9 [bd]	
<b>Okres obserwacji (miesiące) mediana [zakres]</b>	5,1 (0–16,8) [dane dla blokady bazy 18.12.2015] min. 11,4 [dane dla blokady bazy 20.09.2016]		
Metodyka			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTMIT</b>	IIA		
<b>Randomizacja</b>	TAK; metoda permutowanych bloków; 2:1 ze stratyfikacją (wcześniejsza terapia cetuksymabem - tak/nie)		
<b>Kierunek badania</b>	Prospektywny		

<b>CHECKMATE 141 (Ferris 2016)</b>			
<b>Ukrycie kodu alokacji</b>	Prawidłowe, z zastosowaniem IVRS		
<b>Zaślepienie</b>	NIE		
<b>Utrata z badania (%)</b>	<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;">                     Nie otrzymało leku n=4 (2) (postęp choroby n =1; prośba pacjenta n=1; nie spełniało już warunków włączenia n=2)                      Przerwano leczenie n=195 (81)                 </td> <td style="vertical-align: top;">                     Nie otrzymało leku n=10 (8) (prośba pacjenta n=2; wycofanie zgody na leczenie n=6; nie spełniało już warunków włączenia n=2)                      Przerwano leczenie n=108 (89)                 </td> </tr> </table>	Nie otrzymało leku n=4 (2) (postęp choroby n =1; prośba pacjenta n=1; nie spełniało już warunków włączenia n=2) Przerwano leczenie n=195 (81)	Nie otrzymało leku n=10 (8) (prośba pacjenta n=2; wycofanie zgody na leczenie n=6; nie spełniało już warunków włączenia n=2) Przerwano leczenie n=108 (89)
Nie otrzymało leku n=4 (2) (postęp choroby n =1; prośba pacjenta n=1; nie spełniało już warunków włączenia n=2) Przerwano leczenie n=195 (81)	Nie otrzymało leku n=10 (8) (prośba pacjenta n=2; wycofanie zgody na leczenie n=6; nie spełniało już warunków włączenia n=2) Przerwano leczenie n=108 (89)		
<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	<i>superiority</i>		
<b>Metoda analizy wyników</b>	ITT – efektywność mITT – profil bezpieczeństwa (do analizy włączono pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedna dawkę leku)		
<b>Ocena wiarygodności badania</b>	<b>Jadad 3/5</b>		
<b>Ocena ryzyka błędu systematycznego</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>proces randomizacji:</b> niskie ryzyko</li> <li>• <b>ukrycie kodu alokacji:</b> niskie ryzyko</li> <li>• <b>zaślepienie pacjentów i personelu medycznego:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Skuteczność: niskie ryzyko</li> <li>○ Bezpieczeństwo: niejasne</li> </ul> </li> <li>• <b>zaślepienie oceny wyników:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Skuteczność: niskie ryzyko</li> <li>○ Bezpieczeństwo: niejasne</li> </ul> </li> <li>• <b>kompletność danych:</b> niskie ryzyko</li> <li>• <b>selektywne raportowanie wyników:</b> niejasne ryzyko</li> <li>• <b>inne:</b> niskie ryzyko</li> </ul>		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe - Ameryka północna, Ameryka południowa, Europa, Azja		
<b>Sponsor badania</b>	Bristol-Myers-Squibb		

### A.3. Wyniki analizy w podgrupach

Badanie CheckMate\_141 zostało zaprojektowane w celu porównania terapii niwolumabem z klasyczną chemioterapią paliatywną (KCP) obejmującą łącznie metotreksat, cetuksymab lub docetaksel. Obliczenia wielkości próby miały na celu wykazanie, że próba jest wystarczająco silna, aby wykryć różnice między tymi ramionami w odniesieniu do OS, przy czym nie zakładała wykrycia różnic pomiędzy niwolumabem a poszczególnymi terapiami, które składają się na ramię KCP. [4, 24]

Wielkość próby dla każdej indywidualnej terapii w ramieniu KCP była względnie mała i wynosiła 54, 52 i 13 pacjentów leczonych docetakselem (DCX), metotreksatem (MTX) i cetuksymabem (CTX) odpowiednio. Ponadto proces randomizacji nie uwzględniał przypisywania pacjentów do każdej z terapii składających się na ramię KCP, a jedynie zezwalał na wybór planowanej terapii KCP według uznania badacza przed randomizacją. Analiza wyników w zależności od poszczególnych terapii może więc generować ryzyko błędu selekcji z uwagi na obserwowalne i nieobserwowalne cechy pacjenta.

W związku z tym wyniki w głównej części analizy zostały przedstawione dla porównania niwolumabu z ramieniem KCP ogółem, natomiast w niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla indywidualnych terapii. Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów zrandomizowanych do KCP, którzy mieli

otrzymać CTX (n=15) nie uznaje się by ich włączenie (pomimo nieuwzględnienia CTX w ostatecznym zakresie) miało istotny wpływ na wyniki analizy ITT.

W odniesieniu do hazardu względnego wykazano, że włączenie do analizy pacjentów, którzy mieli otrzymać CTX nie ma istotnego wpływu na wyniki analizy ITT. Należy jednak nadmienić, iż wyniki te mają jedynie charakter eksploracyjny, a ich porównanie ma niewystarczającą moc statystyczną by wyciągnąć ostateczne wnioski (Tabela 26).

**Tabela 26.**  
Wyniki analizy w podgrupach w odniesieniu do czasu potrzebnego do uzyskania zdarzenia [4, 9, 25]

Punkt końcowy	Blokada bazy danych [data]	NVB		KCP		HR [95% CI]	P dla interakcji
		N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]		
<b>mediana OS [mies.]</b>							
ITT		240	7,5 [5,5; 9,1]	121	5,1 [4,0; 6,0]	<b>0,69 [0,53; 0,91]</b>	n/d
CTX	18.12.2015	33	-	15	-	0,47 [0,22; 1,01]	0,306
MTX+DCX		207	-	106	-	<b>0,72 [0,53; 0,96]</b>	
ITT		240	7,7 [5,7; 8,8]		5,1 [4,0; 6,2]	<b>0,71 [0,55; 0,90]</b>	n/d
CTX	20.09.2016	33	8,6 [6,5; 14,6]	15	4,1 [1,6; 7,4]	<b>0,39 [0,20; 0,76]</b>	0,080
MTX+DCX		207	-	106	-	<b>0,74 [0,57; 0,96]</b>	
<b>mediana PFS [mies.]</b>							
ITT		240	2,0 [1,9; 2,1]	121	2,3 [2,0; 3,1]	0,87 [0,69; 1,11]	0,26
CTX	20.09.2016	33	3,1 [1,9; 4,6]	15	1,9 [1,6; 2,3]	0,57 [0,28; 1,16]	0,227
MTX+DCX		207	-	106	-	0,91 [0,70; 1,19]	

**Tabela 27.**  
Wyniki analizy w podgrupach w odniesieniu do odsetka zdarzeń

Podgrupa	Blokada bazy danych [data]	NVB	KCP	RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	P dla interakcji
<b>Zgony</b>						
ITT		133/240 (55)	85/121 (70)	<b>0,79 [0,67; 0,93]</b>	<b>7 [4; 23]</b>	n/d
CTX	18.12.2015	17/33 (52)	12/15 (80)	<b>0,64 [0,42; 0,98]</b>	<b>4 [2; 50]</b>	0,314
MTX+DCX		116/207 (56)	73/106 (69)	<b>0,81 [0,68; 0,96]</b>	<b>8 [5; 45]</b>	
ITT		184/240 (77)	105/121 (87)	<b>0,88 [0,80; 0,97]</b>	<b>10 [6; 49]</b>	n/d
CTX	20.09.2016	22/33 (67)	15/15 (100)	<b>0,68 [0,53; 0,88]</b>	<b>3 [2; 7]</b>	0,033
MTX+DCX		162/207 (78)	90/106 (85)	0,92 [0,82; 1,02]	-0,07 [-0,16; 0,01]	
<b>Odsetek PFS</b>						
ITT		190/240 (79)	103/121 (85)	0,93 [0,84; 1,03]	-0,06 [-0,14; 0,02]	n/d
CTX	20.09.2016	26/33 (79)	12/15 (80)	0,98 [0,72; 1,34]	-0,01 [-0,26; 0,23]	0,707
MTX+DCX		164/207 (79)	91/106 (86)	0,92 [0,83; 1,02]	-0,07 [-0,16; 0,01]	

<b>Odsetek ORR</b>						
<b>ITT</b>		32/240 (13)	7/121 (6)	<b>2,30 [1,05; 5,07]</b>	<b>14 [8; 64]</b>	n/d
<b>CTX</b>	20.09.2016	4/33 (12)	0/15 (0)	4,24 [0,24; 74,01]	0,12 [-0,03; 0,27]	0,659
<b>MTX+DCX</b>		28/207 (14)	7/106 (7)	2,17 [0,97; 4,88]	0,07 [0,01; 0,14]	

## A.4. Szczegółowe wyniki analizy jakości życia

### A.4.1. Wyniki z publikacji głównej (pacjenci z dostępnymi danymi w ocenianych punktach czasowych)

Tabela 28.  
Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate\_141

Parametr PRO <sup>a</sup>	Tydzień 9			Tydzień 15			Tydzień 21		
	NVB	ST	NVB vs ST (95%CI) <sup>b</sup>	NVB	ST	NVB vs ST (95%CI) <sup>b</sup>	NVB	ST	NVB vs ST (95%CI) <sup>b</sup>
<b>Skala EQ-5D</b>									
<b>VAS średnia zmiana (SD)<sup>c</sup></b>	5,1 (31,0)	-3,6 (24,6)	8,70 [-1,41; 18,81]	5,3 (24,1)	<b>-11,5 (28,0)</b>	<b>16,80 [1,74; 31,86]</b>	5,7 (31,0)	<b>12,7 (30,2)</b>	-7,00 [-31,03; 17,03]
<b>Zdolność poruszania się, n/N (%)</b>	21/102 (21)	9/35 (26)	0,80 [0,41; 1,58]	10/58 (17)	7/16 (44)	<b>0,39 [0,18; 0,87]</b>	8/48 (17)	2/7 (29)	0,58 [0,15; 2,21]
<b>Samoopieka, n/N (%)</b>	8/102 (8)	6/34 (18)	0,44 [0,17; 1,19]	4/57 (7)	3/16 (19)	0,37 [0,09; 1,50]	2/48 (4)	0/7 (0)	0,82 [0,04; 15,49]
<b>Codzienne czynności, n/N (%)</b>	43/102 (42)	17/35 (49)	0,87 [0,58; 1,31]	22/58 (38)	7/16 (44)	0,87 [0,45; 1,65]	15/48 (31)	3/7 (43)	0,73 [0,28; 1,89]
<b>Ból/dyskomfort, n/N (%)</b>	64/102 (63)	23/35 (66)	0,95 [0,72; 1,27]	35/58 (60)	13/16 (81)	0,74 [0,54; 1,02]	27/48 (56)	6/7 (86)	<b>0,66 [0,44; 0,97]</b>
<b>Niepokój / Przygnębienie, n/N (%)</b>	34/102 (33)	12/35 (34)	0,97 [0,57; 1,66]	17/57 (30)	7/16 (44)	0,68 [0,34; 1,35]	14/48 (29)	2/7 (29)	1,02 [0,29; 3,57]
<b>EORTC QLQ-C30 (średnia zmiana (SD))</b>									
<b>Funkcjonowanie fizyczne<sup>c</sup></b>	1,1 (12,6)	-5,7 (14,4)	<b>6,80 [1,39; 12,21]</b>	-2,2 (16,5)	<b>-20,5 (22,9)</b>	<b>18,30 [6,30; 30,30]</b>	3,4 (11,5)	<b>-11,4 (15,7)</b>	<b>14,80 [2,72; 26,88]</b>
<b>Funkcjonowanie w rolach życiowych<sup>c</sup></b>	4,4 (25,1)	-5,7 (29,0)	10,10 [-0,77; 20,97]	-1,2 (25,9)	<b>-25,0 (29,8)</b>	<b>23,80 [7,75; 39,85]</b>	5,6 (21,4)	2,4 (24,4)	3,20 [-15,86; 22,26]

<b>Funkcjonowanie emocjonalne<sup>c</sup></b>	1,2 (15,3)	-6,7 (13,6)	<b>7,90 [2,47; 13,33]</b>	-1,3 (17,3)	<b>-12,2 (25,6)</b>	10,90 [-2,41, 24,21]	1,1 (15,1)	<b>-14,3 (20,8)</b>	15,40 [-0,59; 31,39]
<b>Funkcjonowanie poznawcze<sup>c</sup></b>	2,2 (17,9)	-5,0 (18,7)	<b>7,20 [0,04; 14,36]</b>	-3,4 (15,5)	<b>-17,9 (23,0)</b>	<b>14,50 [2,55, 26,45]</b>	0,4 (18,1)	-7,1 (21,2)	7,50 [-9,02; 24,02]
<b>Funkcjonowanie społeczne<sup>c</sup></b>	6,0 (22,0)	-7,8 (29,3)	<b>13,80 [3,09; 24,51]</b>	9,1 (22,0)	<b>-26,9 (34,4)</b>	<b>36,00 [18,22, 53,78]</b>	9,8 (20,8)	<b>-28,6 (23,0)</b>	<b>38,40 [20,37; 56,43]</b>
<b>Zmęczenie</b>	-4,2 (20,8)	5,9 (22,2)	<b>-10,10 [-18,56; -1,64]</b>	-1,3 (20,8)	<b>22,2 (19,5)</b>	<b>-23,50 [-34,45, -12,55]</b>	-4,0 (19,0)	6,3 (21,1)	-10,30 [-26,83; 6,23]
<b>Nudności i wymioty</b>	0,2 (13,8)	3,3 (19,8)	-3,10 [-10,26; 4,06]	1,9 (17,9)	<b>11,9 (20,1)</b>	-10,00 [-20,87, 0,87]	1,7 (13,7)	-2,4 (6,3)	4,10 [-1,97; 10,17]
<b>Ból</b>	-5,0 (26,8)	-2,8 (31,3)	-2,20 [-13,90; 9,50]	-3,4 (23,7)	9,5 (22,4)	<b>-12,90 [-25,46, -0,34]</b>	-9,0 (25,6)	-2,4 (24,4)	-6,60 [-26,07; 12,87]
<b>Duszność</b>	-2,8 (23,4)	7,8 (24,3)	<b>-10,60 [-19,91; -1,29]</b>	-0,8 (23,6)	<b>23,8 (33,2)</b>	<b>-24,60 [-41,96, -7,24]</b>	0,0 (21,6)	<b>14,3 (26,2)</b>	-14,30 [-34,65; 6,05]
<b>Bezsensacja</b>	-2,8 (26,7)	1,1 (34,5)	-3,90 [-16,57; 8,77]	-1,6 (28,1)	<b>28,6 (41,1)</b>	<b>-30,20 [-51,60, -8,80]</b>	-2,6 (26,9)	9,5 (25,2)	-12,10 [-32,26; 8,06]
<b>Spadek apetytu</b>	-2,0 (31,6)	5,6 (35,1)	-7,60 [-20,86; 5,66]	0,0 (24,1)	<b>23,8 (38,0)</b>	<b>-23,80 [-43,43, -4,17]</b>	-3,4 (32,3)	9,5 (41,8)	-12,90 [-45,19; 19,39]
<b>Zaparcia</b>	-4,4 (30,1)	-1,1 (36,6)	-3,30 [-16,88; 10,28]	-0,8 (33,3)	<b>-17,9 (37,6)</b>	17,10 [-3,22, 37,42]	-8,5 (29,3)	4,8 (12,6)	<b>-13,30 [-25,78; -0,82]</b>
<b>Biegunka</b>	-2,0 (19,6)	<b>10,0 (19,9)</b>	<b>-12,00 [-19,67; -4,33]</b>	-0,8 (15,2)	7,7 (24,2)	-8,50 [-20,99, 3,99]	1,7 (15,2)	0,0 (0,0)	NR
<b>Trudności finansowe</b>	0,8 (21,9)	-5,7 (33,4)	6,50 [-5,48; 18,48]	0,0 (22,7)	7,7 (30,9)	-7,70 [-23,93, 8,53]	0,9 (24,8)	-9,5 (16,3)	10,40 [-3,57; 24,37]
<b>Zdrowie ogólne<sup>c</sup></b>	3,2 (18,9)	-5,6 (24,6)	8,80 [-0,22; 17,82]	1,9 (21,1)	-9,6 (16,3)	<b>11,50 [1,84; 21,16]</b>	0,6 (26,9)	-1,2 (24,3)	1,80 [-17,74; 21,34]
<b>EORTC QLQ-H&amp;N35 (średnia zmiana (SD))</b>									
<b>Ból</b>	-5,9 (16,8)	<b>12,0 (33,0)</b>	<b>-17,90 [-29,15; -6,65]</b>	-3,3 (16,4)	<b>12,5 (28,8)</b>	<b>-15,80 [-30,97, -0,63]</b>	-7,1 (14,7)	<b>12,3 (21,9)</b>	<b>-19,40 [-36,16; -2,64]</b>
<b>Trudności z połykaniem</b>	-0,3 (20,9)	7,2 (22,5)	-7,50 [-15,88; 0,88]	2,2 (18,1)	1,9 (19,3)	0,30 [-10,52, 11,12]	0,7 (16,6)	8,3 (21,0)	-7,60 [-23,86; 8,66]
<b>Zaburzenia sensoryczne</b>	-4,2 (19,0)	9,2 (32,3)	<b>-13,40 [-24,57; -2,23]</b>	-1,5 (16,2)	<b>25,0 (40,7)</b>	<b>-26,50 [-47,51, -5,49]</b>	-3,3 (19,0)	<b>14,3 (22,4)</b>	<b>-17,60 [-35,06; -0,14]</b>
<b>Zaburzenia mowy</b>	-1,8 (21,2)	-1,2 (17,2)	-0,60 [-7,54; 6,34]	-2,3 (16,7)	0,0 (24,7)	-2,30 [-15,52, 10,92]	-3,2 (19,1)	1,6 (11,9)	-4,80 [-15,17; 5,57]
<b>Trudności z jedzeniem w towarzystwie</b>	0,5 (22,0)	-1,2 (24,0)	1,70 [-7,21; 10,61]	1,6 (19,3)	8,9 (30,0)	-7,30 [-23,27, 8,67]	-1,5 (21,6)	-2,4 (25,8)	0,90 [-19,19; 20,99]

<b>Trudności z kontaktami towarzyskimi</b>	-1,7 (17,0)	4,6 (19,8)	-6,30 [-13,55; 0,95]	-2,2 (15,5)	<b>18,1 (32,3)</b>	<b>-20,30 [-37,13, -3,47]</b>	-2,9 (21,9)	<b>11,4 (13,7)</b>	<b>-14,30 [-26,22; -2,38]</b>
<b>Zmniejszona seksualność</b>	-1,5 (33,7)	-1,7 (22,9)	0,20 [-9,69; 10,09]	-7,9 (39,0)	1,3 (35,7)	-9,20 [-29,87, 11,47]	0,5 (31,6)	<b>21,4 (36,9)</b>	-20,90 [-49,69; 7,89]
<b>Problemy z zębami</b>	0,0 (24,6)	-1,1 (36,2)	1,10 [-11,64; 13,84]	-2,2 (22,9)	-2,6 (48,0)	0,40 [-24,60, 25,40]	0,9 (19,5)	<b>14,3 (32,5)</b>	-13,40 [-38,11; 11,31]
<b>Trudności z otwieraniem ust</b>	-2,8 (26,7)	1,1 (29,7)	-3,90 [-14,88; 7,08]	-6,5 (25,9)	2,4 (42,3)	-8,90 [-31,32, 13,52]	-2,5 (25,5)	<b>-38,1 (23,0)</b>	<b>35,60 [17,07; 54,13]</b>
<b>Suchość w jamie ustnej</b>	1,6 (24,6)	-3,3 (38,5)	4,90 [-8,54; 18,34]	-8,0 (29,1)	-2,4 (33,2)	-5,60 [-23,99, 12,79]	<b>12,5 (26,9)</b>	<b>-14,3 (26,2)</b>	<b>26,80 [5,92; 47,68]</b>
<b>Gęsta ślina</b>	2,4 (29,6)	<b>11,5 (37,0)</b>	-9,10 [-22,46; 4,26]	-5,2 (22,4)	<b>21,4 (50,0)</b>	<b>-26,60 [-52,55, -0,65]</b>	0,9 (32,9)	-4,8 (35,6)	5,70 [-22,30; 33,70]
<b>Kaszel</b>	1,6 (24,6)	5,6 (32,9)	-4,00 [-15,74; 7,74]	-5,8 (32,4)	9,5 (27,5)	-15,30 [-31,52, 0,92]	-1,7 (32,9)	4,8 (23,0)	-6,50 [-25,96; 12,96]
<b>Poczucie bycia chorym</b>	-3,5 (30,9)	5,6 (19,7)	<b>-9,10 [-17,86; -0,34]</b>	-8,0 (27,4)	<b>33,3 (39,2)</b>	<b>-41,30 [-62,35, -20,25]</b>	-5,0 (23,3)	9,5 (31,7)	-14,50 [-38,91; 9,91]
<b>Stosowanie leków przeciwbólowych</b>	<b>-13,3 (46,3)</b>	<b>-13,8 (35,1)</b>	0,50 [-14,01; 15,0 1]	<b>-15,6 (47,5)</b>	<b>14,3 (53,5)</b>	<b>-29,90 [-59,61, -0,19]</b>	<b>-15,4 (48,9)</b>	<b>-28,6 (48,8)</b>	13,20 [-25,56; 51,96]
<b>Stosowanie suplementów odżywczych</b>	-2,4 (44,4)	<b>24,1 (43,6)</b>	<b>-26,50 [-43,10; -9,90]</b>	4,5 (56,9)	0,0 (55,5)	4,50 [-27,17, 36,17]	2,6 (49,3)	<b>14,3 (69,0)</b>	-11,70 [-64,72; 41,32]
<b>Stosowanie cewnika do karmienia</b>	-2,4 (31,1)	-3,4 (32,5)	1,00 [-11,18; 13,50]	0,0 (21,3)	<b>-14,3 (36,3)</b>	14,30 [-4,87, 33,47]	-5,3 (32,4)	<b>-14,3 (37,8)</b>	9,00 [-20,49; 38,49]
<b>Utrata wagi</b>	-7,3 (66,3)	6,9 (75,3)	-14,20 [-41,90; 13,50]	<b>-15,9 (56,8)</b>	<b>28,6 (72,6)</b>	<b>-44,50 [-84,04, -4,96]</b>	<b>-12,8 (52,2)</b>	<b>-14,3 (90,0)</b>	1,50 [-66,82; 69,82]
<b>Wzrost wagi</b>	<b>13,6 (54,2)</b>	<b>13,8 (58,1)</b>	-0,20 [-21,85; 21,45]	<b>14,6 (61,5)</b>	<b>-15,4 (37,6)</b>	<b>30,00 [5,25, 54,75]</b>	2,6 (53,7)	0,0 (0,0)	NR

poprawa istotna klinicznie; pogorszenie istotne klinicznie; Liczba analizowanych pacjentów w grupach NVB i KCP w 9., 15. i 21. tygodniu obserwacji wynosiła odpowiednio 105 vs 34, 58 vs 16 i 48 vs 7 dla skali EORTC QLQ-C30, 104 vs 36, 58 vs 15 i 47 vs 7 dla skali EORTC QLQ-H&N35, 103 vs 35, 58 vs 16 i 48 vs 7 dla skali EQ-5D-3L.

a) Wyższe wartości oznaczają wyższe nasilenie objawów lub zaburzeń, chyba że zaznaczono inaczej

b) różnicę między grupami dla danych ciągłych przedstawiono w postaci WMD (średnia ważona różnic ang. *weighted-mean difference*), natomiast w przypadku danych dychotomicznych zaprezentowano RR (względne ryzyko ang. *relative risk*)

c) wartości wyższe oznaczają mniejsze nasilenie objawów lub zaburzeń

A.4.2. Wyniki z publikacji dodatkowej (pacjenci z pomiarem wyjściowym i  $\geq 1$  pomiarem w kolejnych wizytach)Tabela 29.  
Szczegółowe wyniki dotyczące oceny jakości życia pacjentów biorących udział w badaniu CheckMate\_141

Parametr PRO <sup>a</sup>	Tydzień 9					Tydzień 15				
	N	NVB	N	KCP	NVB vs KCP (95%CI) <sup>b</sup>	N	NVB	N	KCP	NVB vs KCP (95%CI) <sup>b</sup>
<b>Skala EQ-5D (średnia zmiana LS (95%CI))</b>										
VAS	83	3,6 (4,9)	27	-2,4 (8,6)	6,00 [-3,16; 15,16]	44	<b>7,3 (6,7)</b>	13	<b>-7,8 (12,3)</b>	<b>15,10 [3,29; 26,91]</b>
Współczynnik użyteczności	81	0,06 (0,04)	27	0,03 (0,1)	0,03 [-0,07; 0,13]	42	0,05 (0,1)	14	-0,03 (0,1)	0,08 [-0,05; 0,21]
<b>EORTC QLQ-C30 (średnia zmiana LS (95%CI))</b>										
Funkcjonowanie fizyczne <sup>c</sup>	84	1,3 (2,9)	30	-6,0 (4,9)	<b>7,30 [1,99; 12,61]</b>	43	-1,9 (3,9)	14	<b>-19,9 (6,9)</b>	<b>18,00 [11,23; 24,77]</b>
Funkcjonowanie w rolach życiowych <sup>c</sup>	83	4,9 (4,9)	29	-9,7 (8,2)	<b>14,60 [5,71; 23,49]</b>	42	-0,3 (5,9)	14	<b>-23,8 (10,4)</b>	<b>23,50 [13,29; 33,71]</b>
Funkcjonowanie emocjonalne <sup>c</sup>	84	1,0 (3,5)	30	-7,2 (5,7)	<b>8,20 [1,96; 14,44]</b>	44	-1,9 (4,3)	13	-9,9 (8,0)	<b>8,00 [0,35; 15,65]</b>
Funkcjonowanie poznawcze <sup>c</sup>	84	1,8 (3,5)	30	-4,9 (5,7)	<b>6,70 [0,46; 12,94]</b>	44	-1,3 (4,5)	13	<b>-16,0 (8,2)</b>	<b>14,70 [6,81; 22,59]</b>
Funkcjonowanie społeczne <sup>c</sup>	83	5,3 (4,5)	30	-8,5 (7,2)	<b>13,80 [5,87; 21,73]</b>	44	5,4 (5,5)	13	<b>-15,8 (10,2)</b>	<b>21,20 [11,44; 30,96]</b>
Zmęczenie	84	-4,1 (4,1)	30	6,6 (6,7)	<b>-10,70 [-18,03; -3,37]</b>	43	-1,1 (4,9)	14	<b>21,8 (8,6)</b>	<b>-22,90 [-31,36; -14,44]</b>
Nudności i wymioty	84	-0,2 (3,3)	30	3,9 (5,5)	-4,10 [-10,08; 1,88]	43	2,1 (4,5)	14	9,9 (8,0)	-7,80 [-15,64; 0,04]
Ból	86	-4,0 (4,9)	30	-2,2 (8,0)	-1,80 [-10,56; 6,96]	44	-2,6 (6,3)	14	9,8 (11,4)	<b>-12,40 [-23,52; -1,28]</b>
Duszność	83	-3,0 (4,3)	30	7,5 (7,2)	<b>-10,50 [-18,32; -2,68]</b>	43	-1,5 (5,9)	14	<b>23,7 (10,4)</b>	<b>-25,20 [-35,42; -14,98]</b>
Bezsenna noc	83	-2,2 (5,1)	30	4,1 (8,4)	-6,30 [-15,47; 2,87]	43	-4,4 (6,5)	14	<b>24,5 (11,6)</b>	<b>-28,90 [-40,26; -17,54]</b>
Spadek apetytu	84	-2,1 (5,9)	30	<b>10,1 (9,8)</b>	<b>-12,20 [-22,87; -1,53]</b>	43	-2,2 (7,6)	14	<b>20,9 (13,5)</b>	<b>-23,10 [-36,34; -9,86]</b>
Zaparcia	84	-5,3 (4,9)	30	2,9 (8,0)	-8,20 [-16,96; 0,56]	44	-3,4 (5,9)	13	-2,4 (10,6)	-1,00 [-11,24; 9,24]
Biegunka	84	-1,6 (3,3)	30	9,3 (5,3)	<b>-10,90 [-16,73; -5,07]</b>	44	-1,2 (4,1)	13	5,9 (7,8)	-7,10 [-14,51; 0,31]
Trudności finansowe	84	-1,1 (4,7)	29	-1,2 (8,0)	0,10 [-8,53; 8,73]	44	0,0 (5,7)	13	3,7 (10,6)	-3,70 [-13,84; 6,44]
Zdrowie ogólne <sup>c</sup>	83	2,4 (4,1)	30	-5,8 (6,7)	8,20 [0,87; 15,53]	44	2,7 (5,3)	13	-7,3 (10,0)	<b>10,00 [0,48; 19,52]</b>



EORTC QLQ-H&N35 (średnia zmiana LS (95%CI))										
<b>Ból</b>	85	-4,4 (3,7)	30	<b>12,6 (6,3)</b>	<b>-17,00 [-23,97; -10,03]</b>	46	-5,0 (4,7)	14	6,7 (8,6)	<b>-11,70 [-20,07; -3,33]</b>
<b>Trudności z połykaniem</b>	83	-0,1 (4,3)	29	5,5 (7,2)	-5,60 [-13,60; 2,40]	46	3,2 (5,1)	13	5,1 (9,2)	-1,90 [-10,78; 6,98]
<b>Zaburzenia sensoryczne</b>	84	-4,4 (4,5)	29	7,3 (7,6)	<b>-11,70 [-20,11; -3,29]</b>	45	-3,7 (5,5)	14	<b>18,2 (10,0)</b>	<b>-21,90 [-31,65; -12,15]</b>
<b>Zaburzenia mowy</b>	80	-0,8 (4,3)	28	-2,4 (7,0)	1,60 [-6,22; 9,42]	44	-2,1 (5,3)	14	0,0 (9,4)	-2,10 [-11,32; 7,12]
<b>Trudności z jedzeniem w towarzystwie</b>	79	-0,6 (4,7)	28	1,6 (7,8)	-2,20 [-10,87; 6,47]	45	1,0 (5,5)	14	<b>11,5 (9,8)</b>	<b>-10,50 [-20,11; -0,89]</b>
<b>Trudności z kontaktami towarzyskimi</b>	81	-1,2 (3,7)	29	3,0 (6,1)	-4,20 [-11,00; 2,60]	45	-1,8 (4,5)	14	<b>13,7 (7,8)</b>	<b>-15,50 [-23,21; -7,79]</b>
<b>Zmniejszona seksualność</b>	80	0,1 (6,7)	29	-3,0 (11,0)	3,10 [-9,13; 15,33]	42	-4,5 (8,2)	13	-1,4 (14,9)	-3,10 [-17,43; 11,23]
<b>Problemy z zębami</b>	82	-0,8 (5,3)	29	0,6 (8,8)	-1,40 [-11,19; 8,39]	45	-1,9 (5,9)	13	0,0 (12,2)	-1,90 [-13,25; 9,45]
<b>Trudności z otwieraniem ust</b>	83	-1,5 (5,5)	30	1,7 (9,2)	-3,20 [-13,42; 7,02]	46	-5,6 (6,7)	14	<b>11,0 (12,2)</b>	<b>-16,60 [-28,49; -4,71]</b>
<b>Suchość w jamie ustnej</b>	85	0,8 (5,7)	30	1,8 (9,6)	-1,00 [-11,65; 9,65]	46	-9,3 (7,2)	14	0,2 (13,3)	-9,50 [-22,41; 3,41]
<b>Gęsta ślina</b>	84	2,9 (6,3)	29	<b>12,5 (10,4)</b>	-9,60 [-21,19; 1,99]	45	-2,9 (7,8)	14	<b>21,1 (14,1)</b>	<b>-24,00 [-37,76; -10,24]</b>
<b>Kaszel</b>	85	-0,8 (5,5)	30	6,8 (9,2)	-7,60 [-17,82; 2,62]	46	-4,6 (7,2)	14	8,3 (13,1)	<b>-12,90 [-25,67; -0,13]</b>
<b>Poczucie bycia chorym</b>	85	-4,0 (4,9)	30	3,5 (8,2)	-7,50 [-16,61; 1,61]	46	-5,9 (6,5)	14	<b>25,0 (11,8)</b>	<b>-30,90 [-42,41; -19,39]</b>
<b>Stosowanie leków przeciwbólowych</b>	83	<b>-10,6 (8,8)</b>	29	<b>-13,4 (14,5)</b>	2,80 [-13,36; 18,96]	45	<b>-13,8 (10,8)</b>	14	<b>12,5 (19,4)</b>	<b>-26,30 [-45,27; -7,33]</b>
<b>Stosowanie suplementów odżywczych</b>	82	-0,8 (9,2)	29	<b>21,6 (15,5)</b>	<b>-22,40 [-39,55; -5,25]</b>	44	4,1 (12,0)	14	5,6 (21,4)	-1,50 [-22,46; 19,46]
<b>Stosowanie cewnika do karmienia</b>	83	-0,2 (6,3)	29	-3,0 (10,2)	2,80 [-8,62; 14,22]	45	1,9 (6,5)	14	-3,9 (11,0)	5,80 [-5,15; 16,75]
<b>Utrata wagi</b>	82	-5,0 (9,6)	29	6,1 (16,1)	-11,10 [-28,94; 6,74]	44	<b>-15,3 (12,3)</b>	14	<b>26,8 (22,1)</b>	<b>-42,10 [-63,70; -20,50]</b>
<b>Wzrost wagi</b>	81	<b>13,2 (9,8)</b>	29	<b>12,8 (16,5)</b>	0,40 [-17,80; 18,60]	41	<b>15,2 (12,7)</b>	13	-0,8 (22,9)	16,00 [-6,07; 38,07]

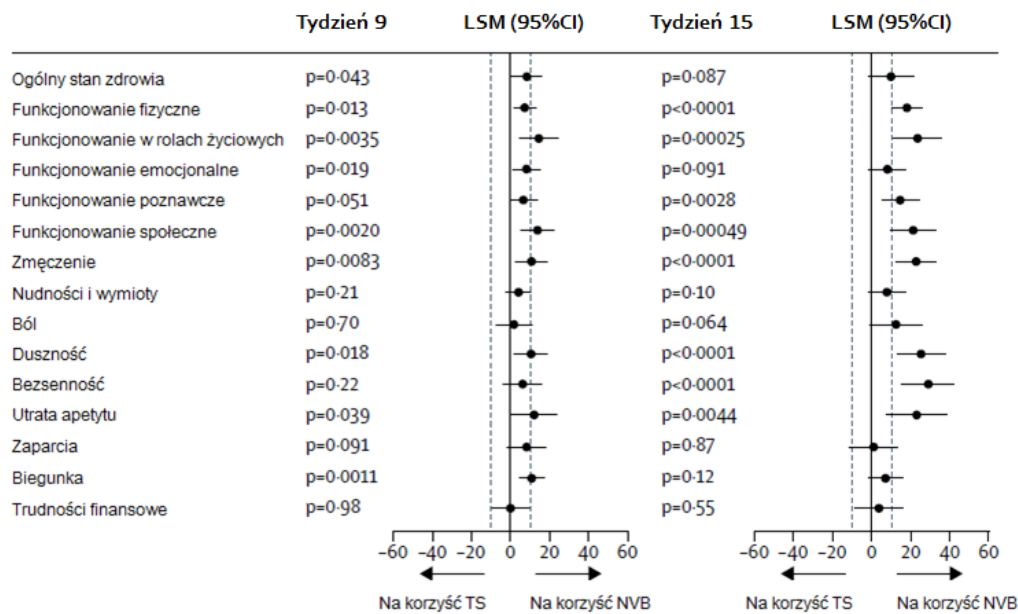
poprawa istotna klinicznie; pogorszenie istotne klinicznie

a) Wyższe wartości oznaczają wyższe nasilenie objawów lub zaburzeń, chyba że zaznaczono inaczej

b) różnicę między grupami dla danych ciągłych przedstawiono w postaci WMD (średnia ważona różnic ang. *weighted-mean difference*), natomiast w przypadku danych dychotomicznych zaprezentowano RR (względne ryzyko ang. *relative risk*)

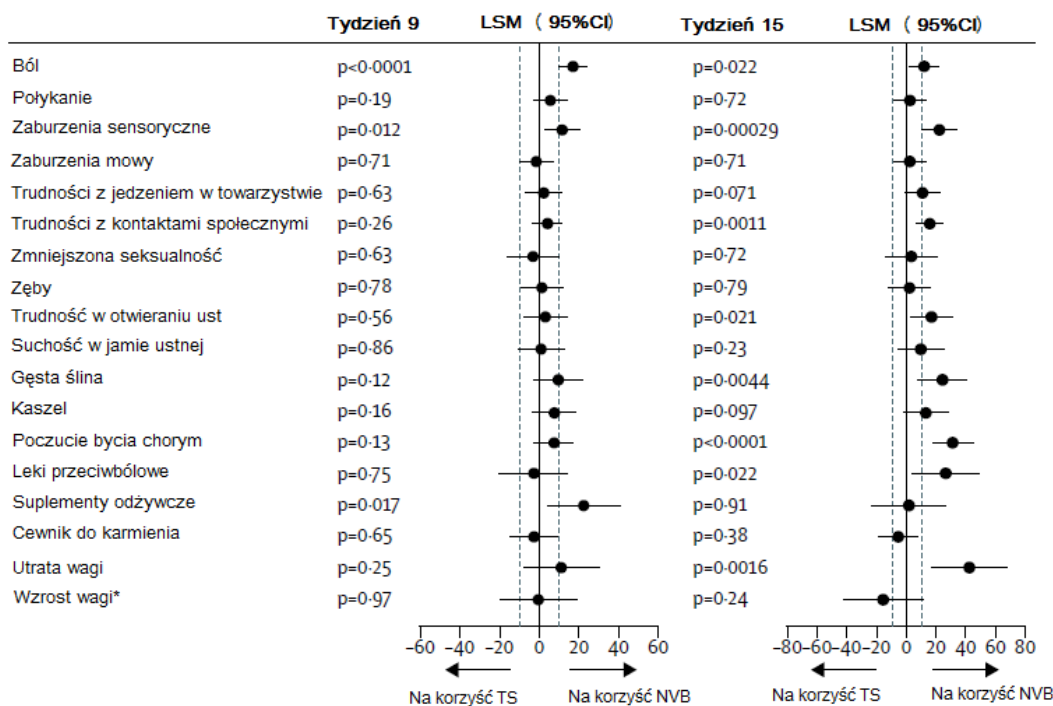
c) wartości wyższe oznaczają mniejsze nasilenie objawów lub zaburzeń

**Rysunek 6.**  
**Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-C30) dla porównania NVB vs KCP**



Dane z publikacji Harrington 2017 [5]

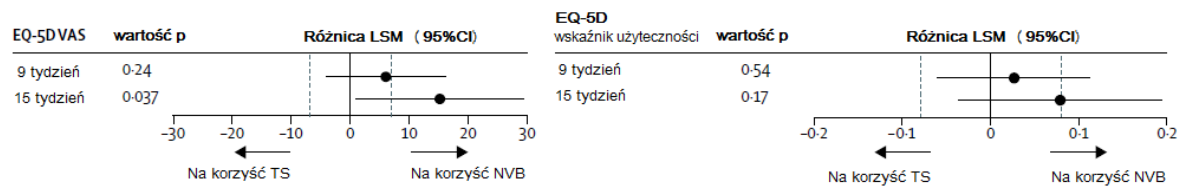
**Rysunek 7.**  
**Zmiana jakości życia (EORTC QLQ-H&N35) dla porównania NVB vs KCP**



Dane z publikacji Harrington 2017 [5]

\* negatywna wartość wskazująca na zwiększenie w przybieraniu na wagę; LSM – średnia najmniejszych kwadratów

**Rysunek 8.**  
**Zmiana jakości życia (EQ-5D-3L) dla porównania NVB vs KCP**



Dane z publikacji Harrington 2017 [5]

## A.5. Wyniki analizy bezpieczeństwa – blokada bazy danych 18.12.2015r.

### A.5.1. AE uznane za związane z leczeniem raportowane po pierwszej blokadzie bazy danych (18.12.2015r.)

**Tabela 30.**  
**AE związane z leczeniem (TRAE) z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia dla porównania NVB względem KCP**

Zdarzenie <sup>a</sup>	Stopień nasilenia <sup>b</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
TRAE ogółem	1–5	139/236 (59)	86/111 (77)	<b>0,76 [0,66; 0,88]</b>	<b>NNT = 6 [4; 12]</b>
	3–4	31/236 (13)	39/111 (35)	<b>0,37 [0,25; 0,57]</b>	<b>NNT = 5 [4; 9]</b>
Anemia	1–5	12/236 (5)	18/111 (16)	<b>0,31 [0,16; 0,63]</b>	<b>NNT = 9 [6; 27]</b>
	3–4	3/236 (1)	5/111 (5)	0,28 [0,07; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Astenia	1–5	10/236 (4)	16/111 (14)	<b>0,29 [0,14; 0,63]</b>	<b>NNT = 10 [6; 32]</b>
	3–4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Biegunka	1–5	16/236 (7)	15/111 (14)	<b>0,50 [0,26; 0,98]</b>	-0,07 [-0,14; 0,00]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Gorączka	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Infekcje grzybicze	1–5	3/236 (1)	14/111 (13)	<b>0,10 [0,03; 0,34]</b>	<b>NNT = 9 [6; 20]</b>
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Leukopenia	3–4	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Limfopenia	3–4	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,005 [-0,03; 0,02]
Łysienie	1–5	0/236 (0)	14/111 (13)	<b>0,02 [0,001; 0,27]</b>	<b>NNT = 8 [6; 16]</b>
	3–4	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Neuropatia obwodowa	1–5	1/236 (<1)	7/111 (6)	<b>0,07 [0,01; 0,54]</b>	<b>NNT = 17 [10; 78]</b>
Neutropenia	1–5	0/236 (0)	9/111 (8)	<b>0,02 [0,001; 0,42]</b>	<b>NNT = 13 [8; 35]</b>
	3–4	0/236 (0)	8/111 (7)	<b>0,03 [0,002; 0,48]</b>	<b>NNT = 14 [9; 45]</b>
Niedobór fosforu	3–4	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
Niedobór sodu	3–4	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Nudności	1–5	20/236 (8)	23/111 (21)	<b>0,41 [0,23; 0,71]</b>	<b>NNT = 9 [5; 26]</b>

Zdarzenie <sup>a</sup>	Stopień nasilenia <sup>b</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Obniżony apetyt</b>	1–5	17/236 (7)	8/111 (7)	1,00 [0,44; 2,25]	0,00 [-0,06; 0,06]
<b>Spadek liczby limfocytów</b>	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Spadek liczby płytek krwi</b>	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Sucha skóra</b>	1–5	7/236 (3)	10/111 (9)	<b>0,33 [0,13; 0,84]</b>	<b>NNI = 17 [9; 341]</b>
<b>Świąd</b>	1–5	17/236 (7)	0/111 (0)	<b>16,54 [1,00; 272,58]</b>	<b>NNH = 13 [9; 27]</b>
<b>Utrata masy ciała</b>	1–5	4/236 (2)	6/111 (5)	0,31 [0,09; 1,09]	-0,04 [-0,08; 0,01]
<b>Wymioty</b>	1–5	8/236 (3)	8/111 (7)	0,47 [0,18; 1,22]	-0,04 [-0,09; 0,02]
<b>Wysypka</b>	1–5	18/236 (8)	5/111 (5)	1,69 [0,65; 4,44]	0,03 [-0,02; 0,08]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Wzrost poziomu amylazy</b>	3–4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Wzrost poziomu lipazy</b>	3–4	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
<b>Zapalenie jamy ustnej</b>	1–5	5/236 (2)	10/111 (9)	<b>0,24 [0,08; 0,67]</b>	<b>NNI = 15 [8; 80]</b>
	3–4	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Zapalenie pęcherzyków płucnych</b>	3–4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<b>Zapalenie tkanki łącznej</b>	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<b>Zmęczenie</b>	1–5	33/236 (14)	19/111 (17)	0,82 [0,49; 1,37]	-0,03 [-0,11; 0,05]
	3–4	5/236 (2)	3/111 (3)	0,78 [0,19; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,03]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0

a) w przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1–5 prezentowano dane dla ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup, natomiast w przypadku zdarzeń o

3–4. stopniu nasilenia u ≥2 pacjentów w którejkolwiek z grup

b) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

## A.5.2. SAE raportowane po pierwszej blokadzie bazy danych (18.12.2015r.)

Tabela 31.

SAE dla porównania NVB względem KCP z podziałem na zdarzenia i stopnie nasilenia

Zdarzenie <sup>a</sup>	Stopień nasilenia <sup>b</sup>	NVB	ST	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
<b>Nowotwór łagodny, złośliwy i nieokreślony</b>	1–5	47/236 (20)	26/111 (23)	0,85 [0,56; 1,30]	-0,04 [-0,13; 0,06]
	3–4	7/236 (3)	2/111 (2)	1,65 [0,35; 7,80]	0,01 [-0,02; 0,04]
	5	39/236 (17)	23/111 (21)	0,80 [0,50; 1,27]	-0,04 [-0,13; 0,05]
<b>Progresja nowotworu</b>	1–5	43/236 (18)	25/111 (23)	0,81 [0,52; 1,25]	-0,04 [-0,14; 0,05]
	3–4	5/236 (2)	2/111 (2)	1,18 [0,23; 5,97]	0,003 [-0,03; 0,03]
	5	38/236 (16)	23/111 (21)	0,78 [0,49; 1,24]	-0,05 [-0,13; 0,04]
<b>Zakażenia i zarażenia</b>	1–5	37/236 (16)	21/111 (19)	0,83 [0,51; 1,35]	-0,03 [-0,12; 0,05]
	3–4	27/236 (11)	17/111 (15)	0,75 [0,43; 1,31]	-0,04 [-0,12; 0,04]

Zdarzenie <sup>a</sup>	Stopień nasilenia <sup>b</sup>	NVB	ST	RR [95% CI]	RD/NNI [95% CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
	5	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Zapalenie płuc	1-5	10 /236 (4)	1/111 (1)	<b>4,70 [0,61; 36,29]</b>	<b>NNH= 29 [15; 448]</b>
	3-4	8/236 (3)	1/111 (1)	3,76 [0,48; 29,72]	0,02 [-0,004; 0,05]
Infekcja dróg oddechowych	1-5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
	3-4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
Posocznica	1-5	5/236 (2)	3/111 (3)	0,78 [0,19; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,03]
	3-4	5/236 (2)	3/111 (3)	0,78 [0,19; 3,22]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Zakażenie płuc	1-5	4/236 (2)	4/111 (4)	0,47 [0,12; 1,85]	-0,02 [-0,06; 0,02]
	3-4	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zakażenie dróg moczowych	5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	1-5	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	3-4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
	1-5	3/236 (1)	3/111 (3)	0,47 [0,10; 2,29]	-0,01 [-0,05; 0,02]
Zakażenie związane z urządzeniem	3-4	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	1-5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej lub śródpiersia	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	1-5	35/236 (15)	12/111 (11)	1,37 [0,74; 2,54]	0,04 [-0,03; 0,11]
Duszność	3-4	32/236 (14)	11/111 (10)	1,37 [0,72; 2,61]	0,04 [-0,03; 0,11]
	5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zachyłstowe zapalenie płuc	1-5	9/236 (4)	1/111 (1)	4,23 [0,54; 33,00]	0,03 [-0,001; 0,06]
	3-4	9/236 (4)	1/111 (1)	4,23 [0,54; 33,00]	0,03 [-0,001; 0,06]
Niewydolność oddechowa	1-5	8/236 (3)	2/111 (2)	1,88 [0,41; 8,71]	0,02 [-0,02; 0,05]
	3-4	8/236 (3)	2/111 (2)	1,88 [0,41; 8,71]	0,02 [-0,02; 0,05]
Wysięk opłucnowy	1-5	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
	3-4	4/236 (2)	0/111 (0)	4,25 [0,23; 78,32]	0,02 [-0,004; 0,04]
Zespół zaburzeń oddechowych	1-5	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3-4	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3-4	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Zmniejszenie apetytu	1-5	17/236 (7)	3/111 (3)	2,67 [0,80; 8,91]	<b>22 [11; 3262]</b>
	3-4	13/236 (6)	3/111 (3)	2,04 [0,59; 7,01]	0,03 [-0,01; 0,07]
Odwodnienie	5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	1-5	4/236 (2)	1/111 (1)	1,88 [0,21; 16,64]	0,01 [-0,02; 0,03]
	3-4	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]
	1-5	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
	3-4	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]

Zdarzenie <sup>a</sup>	Stopień nasilenia <sup>b</sup>	NVB	ST	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Hiperkalcemia	1–5	3/236 (1)	1/111 (1)	1,41 [0,15; 13,41]	0,004 [-0,02; 0,03]
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
	5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1–5	11/236 (5)	10/111 (9)	0,52 [0,23; 1,18]	-0,04 [-0,10; 0,02]
	3–4	5/236 (2)	7/111 (6)	0,34 [0,11; 1,04]	-0,04 [-0,09; 0,01]
Dysfagia	1–5	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	2/236 (1)	3/111 (3)	0,31 [0,05; 1,85]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Ból brzucha	1–5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Biegunka	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zaburzenia ogólne i w miejscu podania	1–5	11/236 (5)	14/111 (13)	<b>0,37 [0,17; 0,79]</b>	<b>NNT = 13 [7; 83]</b>
	3–4	6/236 (3)	6/111 (5)	0,47 [0,16; 1,43]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Gorączka	1–5	3/236 (1)	4/111 (4)	0,35 [0,08; 1,55]	-0,02 [-0,06; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	3/111 (3)	0,16 [0,02; 1,49]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Astenia	1–5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3–4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,03; 7,45]	-0,005 [-0,02; 0,01]
Złe samopoczucie	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia układu nerwowego	1–5	7/236 (3)	5/111 (5)	0,66 [0,21; 2,03]	-0,02 [-0,06; 0,03]
	3–4	5/236 (2)	4/111 (4)	0,59 [0,16; 2,15]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Zawroty głowy	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	1–5	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	3/111 (3)	0,07 [0,004; 1,30]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Anemia	1–5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
	3–4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0

a) w przypadku zdarzeń o stopniu nasilenia 1–5 prezentowano dane dla  $\geq 2$  pacjentów w którejkolwiek z grup, natomiast w przypadku zdarzeń o 3.–5. stopniu nasilenia u  $\geq 2$  pacjentów w którejkolwiek z grup

b) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

### A.5.3. AE specjalnego zainteresowania raportowane po pierwszej blokadzie bazy danych (18.12.2015r.)

Tabela 32.  
AE specjalnego zainteresowania według kategorii dla porównania NVB względem KCP

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Choroby nerek	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Ostre uszkodzenie nerek</i>	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Choroby płuc	1-5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
	3-4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Zapalenie pęcherzyków płucnych</i>	1-5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
	3-4	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Choroby przewodu pokarmowego	1-5	16/236 (7)	16/111 (14)	<b>0,47 [0,24; 0,91]</b>	<b>NNT = 14 [7; 281]</b>
	3-4	0/236 (<1)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<i>Biegunka</i>	1-5	16/236 (7)	15/111 (14)	<b>0,50 [0,26; 0,98]</b>	-0,07 [-0,14; 0,004]
	3-4	0/236 (<1)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<i>Zapalenie okrężnicy</i>	1-5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Choroby skóry	1-5	37/236 (16)	14/111 (13)	1,24 [0,70; 2,20]	0,03 [-0,05; 0,11]
	3-4	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
<i>Świąd</i>	1-5	17/236 (7)	0/111 (0)	<b>16,54 [1,00; 272,58]</b>	<b>NNH = 13 [9; 27]</b>
<i>Wysypka</i>	1-5	18/236 (8)	5/111 (5)	1,69 [0,65; 4,44]	0,03 [-0,02; 0,08]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Wysypka grudkowo-płamkowa</i>	1-5	5/236 (2)	1/111 (1)	2,35 [0,28; 19,89]	0,01 [-0,01; 0,04]
<i>Egzema</i>	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Rumień</i>	1-5	1/236 (<1)	4/111 (4)	0,12 [0,01; 1,04]	-0,03 [-0,07; 0,004]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Złuszczenie skóry</i>	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
<i>Wysypka złuszczająca</i>	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Erytrodistazja dłoniowo-podeszwowa</i>	1-5	1/236 (<1)	2/111 (2)	0,24 [0,02; 2,57]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<i>Wysypka płamkowa</i>	1-5	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,01; 17,75]	-0,005 [-0,03; 0,02]
<i>Pokrzywka</i>	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<i>Zapalenie skóry</i>	1-5	0/236 (0)	2/111 (2)	0,09 [0,005; 1,95]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Choroby wątroby	1-5	5/236 (2)	4/111 (4)	0,59 [0,16; 2,15]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	3-4	2/236 (1)	1/111 (1)	0,94 [0,09; 10,26]	-0,001 [-0,02; 0,02]

Punkt końcowy	Stopień nasilenia <sup>a</sup>	NVB	KCP	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95%CI]
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)		
Wzrost ALT	1-5	2/236 (1)	3/111 (3)	<b>0,31 [0,05; 1,85]</b>	<b>-0,02 [-0,05; 0,01]</b>
	3-4	1/236 (<1)	1/111 (1)	0,47 [0,01; 17,75]	-0,005 [-0,03; 0,02]
Wzrost AST	1-5	2/236 (1)	2/111 (2)	<b>0,47 [0,07; 3,30]</b>	<b>-0,01 [-0,04; 0,02]</b>
Wzrost fosfatazy alkalicznej	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Wzrost transaminaz	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
	3-4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost bilirubiny	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost GGTP	1-5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Wzrost wyników testów wątrobowych	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3-4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost enzymów wątrobowych	1-5	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
<b>Choroby wewnętrzzwycielnicze</b>	1-5	18/236 (9)	1/111 (1)	<b>8,47 [1,14; 62,62]</b>	<b>NNH = 14 [9; 34]</b>
	3-4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Niedoczynność tarczycy	1-5	9/236 (4)	1/111 (1)	4,23 [0,54; 33,00]	0,03 [-0,001; 0,06]
Nadczynność tarczycy	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie tarczycy	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	2,36 [0,11; 48,81]	0,01 [-0,01; 0,03]
Nieprawidłowa czynność tarczycy	1-5	2/236 (1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wzrost hormonów stymulujących tarczycę	1-5	3/236 (1)	0/111 (0)	3,31 [0,17; 63,50]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zapalenie przysadki	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3-4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Niedoczynność przysadki	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
Wtórna niewydolność kory nadnerczy	1-5	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
	3-4	1/236 (<1)	0/111 (0)	1,42 [0,06; 34,53]	0,004 [-0,01; 0,02]
<b>Nadwrażliwość/ reakcje zapalne</b>	1-5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Reakcje związane z infuzją	1-5	3/236 (1)	2/111 (2)	0,71 [0,12; 4,16]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	3-4	0/236 (0)	1/111 (1)	0,16 [0,01; 3,84]	-0,01 [-0,03; 0,01]

Zdarzenia wg klasyfikacji MedDRA wersja 19,0; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginowa; GGTP – Gamma-glutamylotranspeptydaza

a) według najgorszego stopnia toksyczności CTC wersja 4,0

b) w którymkolwiek stopniu nasilenia i w jakiegokolwiek z grup



## A.6. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

Tabela 33.  
Wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR

	Dogan 2017	NICE 2017	pCODR 2017	Queirolo 2017	Zhang 2017
Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?	TP	TP	T	TP	T
Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?	TP	T	T	T	T
Czy przeprowadzono obszerne przeszukanie literatury?	T	T	T	T	T
Czy status publikacji („szara” literatura) był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?	T	T	T	N	N
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	N	T	T	N	N
Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?	N	T	T	N	N
Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?	N	T	T	N	N
Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?	N	T	T	T	N
Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?	N	ND	ND	T	T
Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?	N	T	T	T	T
Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?	T	T	T	T	N

T-tak, N-nie, TP-Trudno powiedzieć, ND-nie dotyczy

## A.7. Badania wykluczone z analizy klinicznej

Tabela 34.  
Badania wykluczone z analizy na etapie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Zimmer 2016 [26]	Metodyka	Badanie nRCT, oceniające zdarzenia niepożądane związane z inhibitorami PD-1 w populacji z czerniakiem
2.	Guirgis 2017 [27]	Metodyka	Badanie kosztowe opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego
3.	Tran 2017 [28]	Interwencja	List badawczy dotyczący interwencji Pembrolizumab
4.	Barbee 2015 [29]	Punkt końcowy	Brak danych dla NVB we wnioskowanej populacji
5.	Belum 2016 [30]	Punkt końcowy	Brak danych dla NVB we wnioskowanej populacji
6.	Li 2015 [31]	Punkt końcowy	Brak danych dla NVB we wnioskowanej populacji
7.	Marabelle 2016 [32]	Punkt końcowy	Brak danych dla NVB we wnioskowanej populacji
8.	Varilla 2013 [33]	Punkt końcowy	Brak danych dla NVB we wnioskowanej populacji
9.	Bins 2017 [34]	Typ publikacji	List do redaktora
10.	Brower 2015 [35]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
11.	Busch 2016 [36]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
12.	Clinical Pharmacist 2016 [37]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny w formie abstraktu
13.	Concha-Benavente 2017 [38]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, subanaliza do badania CheckMate_141. [4] Brak dodatkowych punktów końcowych
14.	DeRosa 2017 [39]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, subanaliza do badania CheckMate_141. [4] Brak dodatkowych punktów końcowych
15.	Ferris 2016a [40]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania CheckMate_141. [4, 5] Brak dodatkowych punktów końcowych
16.	Ferris 2016b [41]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania CheckMate_141. [4] Brak dodatkowych punktów końcowych
17.	Ferris 2017a [40]	Typ publikacji	Odpowiedź autora na list do redaktora
18.	Ferris 2017b [42]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny, subanaliza do badania CheckMate_141. [4] Brak dodatkowych punktów końcowych
19.	Fuereder 2016 [43]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
20.	Gillison 2016 [44]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania CheckMate_141. [4] Brak dodatkowych punktów końcowych
21.	Gonzalez-Rodriguez 2017 [40]	Typ publikacji	List do redaktora
22.	Harrington 2016 [45]	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny do badania CheckMate_141. [5] Brak dodatkowych punktów końcowych
23.	Karabajakian 2017 [46]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
24.	Outh-Gauer 2017 [47]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
25.	Rose 2016 [48]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny w formie abstraktu
26.	Singer 2017 [49]	Typ publikacji	Komentarz do badania CheckMate_141 [5]
27.	Tanday 2016 [50]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
28.	Xie 2017 [51]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
29.	Ye 2017 [52]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny

## A.8. Skale stosowane w badaniach klinicznych

### A.8.1. Skala ECOG

Skala sprawności ECOG (ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), nazywana też skalą Zubroda lub Zubroda-ECOG-WHO pozwala na ocenę sprawności oraz jakości życia chorego na nowotwór. Wyniki w skali ECOG przyjmują wartości od 0 (pacjent zdrowy, brak objawów bólowych) do 5 (zgon). Opis poszczególnych wartości wyników w skali ECOG umieszczono w poniższej tabeli (Tabela 35). [53]

**Tabela 35.**  
**Opis skali ECOG**

Wynik	Opis
0	W pełni sprawny, jest w stanie utrzymać sprawność fizyczną i aktywność na poziomie, na jakim była ona przed chorobą bez ograniczeń
1	Ograniczone wykonywanie intensywnej aktywności fizycznej, lecz pacjent chodzący, możliwe wykonywanie lekkich prac np. lekkich prac domowych czy siedzącej pracy biurowej
2	Pacjent chodzący, zdolny do samo opieki, lecz niezdolny do wykonywania jakichkolwiek prac, aktywny przez około >50% czasu w godzinach czuwania
3	Zdolny do ograniczonej samoopieki, pacjent leżący lub siedzący >50% czasu w godzinach czuwania
4	Całkowicie niepełnosprawny, niezdolny do samoopieki. Całkowicie leżący lub siedzący.
5	Zgon

## A.8.2. Kryteria RECIST v1.1

Uaktualnione kryteria odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych RECIST (ang. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) stanowią standard oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe w badaniach klinicznych. Odpowiedź oceniana jest w oparciu o wynik badania obrazowego i polega na analizie zmian mierzalnych (tzw. zmiany docelowe) i zmian niemierzalnych (tzw. zmiany niedocelowe). Pomiar wyjściowy wykonuje się możliwie jak najbliżej momentu rozpoczęcia leczenia (nie wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia), kolejne pomiary wykonywane są przeciętnie co 6–9 tygodni, jednak zależy to od standardu postępowania w danej jednostce chorobowej. [54]

### A.8.2.1 Zmiany mierzalne

Zgodnie z kryteriami, aby zmiana była uznana za mierzalną, jej najdłuższy wymiar musi przekraczać 10 mm (pomiar na podstawie tomografii komputerowej), z wyjątkiem węzłów chłonnych, dla których najkrótszy wymiar musi osiągnąć min. 15 mm. Do dalszej oceny sumuje się łączne wymiary maksymalnie 5 zmian określanych jako zmiany docelowe, uzyskując wynik obrazujący obciążenie nowotworem. Zmiany docelowe powinny reprezentować wszystkie zajęte organy i charakteryzować się największą średnicą, przy czym dla każdego organu można wybrać nie więcej niż 2 zmiany docelowe. Na podstawie zmiany parametru obrazującego obciążenie nowotworem w trakcie terapii odpowiedź na leczenie klasyfikuje się jako całkowitą (CR), częściową (PD), stabilną chorobę (SD) lub progresję choroby (PD). Poszczególne definicje odpowiedzi w oparciu o zmiany mierzalne przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 36). [54]

**Tabela 36.**  
**Kategorie odpowiedzi zmian mierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST**

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian mierzalnych
CR – całkowita odpowiedź (ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian mierzalnych i wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm

<b>PR – częściowa odpowiedź</b> (ang. <i>partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym
<b>SD – stabilizacja choroby</b> (ang. <i>stable disease</i> )	Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD
<b>PD – progresja choroby</b> (ang. <i>progressive disease</i> )	Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany

### A.8.2.2 Zmiany niemierzalne

Do zmian niemierzalnych kwalifikuje się ogniska choroby poniżej 10 mm w długiej osi lub niespełniające minimalnego wymiaru przyjętego dla zmian mierzalnych, dodatkowo kwalifikowane są powiększone węzły chłonne, o wymiarach w osi krótkiej między 10–15 mm, przerzuty kostne niebędące zmianami mierzalnymi, wysięki nowotworowe w jamach ciała, zajęcie opon mózgowo-rdzeniowych, powiększone narządy mięsiste jamy brzusznej a także zmiany zapalenia naczyń limfatycznych wykazujące charakter nowotworowy. W kolejnych pomiarach status zmiany określany jest jakościowo: zmiana „obecna”, „nieobecna” lub „ulegająca jednoznacznej progresji”. [54] Kategorie odpowiedzi zmian niemierzalnych przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 37).

Tabela 37.  
Kryteria odpowiedzi zmian niemierzalnych zgodnie z kryteriami RECIST

Kategoria odpowiedzi	Ocena zmian niemierzalnych
<b>CR – całkowita odpowiedź</b> (ang. <i>complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian niemierzalnych. Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych <10 mm. Normalizacja markerów nowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów nowotworowych
<b>PD – progresja choroby</b> (ang. <i>progressive disease</i> )	Wystąpienie nowej zmiany lub jednoznaczne zwiększenie zmian niemierzalnych
<b>nie – CR i nie – PD</b>	Obecność zmian niemierzalnych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń markerów przeciwnowotworowych, gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenia markerów przeciwnowotworowych

### A.8.2.3 Ogólna odpowiedź

Ogólna odpowiedź na leczenie określana jest na podstawie wykonanych badań w danym momencie leczenia, uwzględnia zarówno odpowiedź zmian docelowych jak i niedocelowych a także pojawienie się nowych ognisk choroby. Algorytm przyznawania ogólnej odpowiedzi zobrazowano w tabeli (Tabela 38). W każdym przypadku pojawienie się nowego ogniska choroby uznawane jest za progresję. [54]

Tabela 38.  
Kryteria ogólnej odpowiedzi na leczenie

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	Nowa zmiana
<b>CR</b>	CR	CR	Nie
<b>PR</b>	CR lub PR	Nie-CR i nie-PD	Nie
<b>PR</b>	PR	Nie-PD	Nie

SD	SD	Nie-PD	Nie
PD	PD	Każda odpowiedź	Tak lub nie
PD	Każda odpowiedź	PD	Tak lub nie
PD	Każda odpowiedź	Każda odpowiedź	Tak

### A.8.3. Kryteria irRC

Kryteria immunologiczne irRC (*Immune-related Response Criteria*) zaprojektowane zostały do oceny efektywności klinicznej terapii immuno-onkologicznej. Kryteria te w przeciwieństwie do kryteriów RECIST uwzględniają możliwość zwiększenia wymiarów guza oraz pojawienia się nowych zmian uprzedzających uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie immunoterapeutykami, co może wynikać nie z rzeczywistej proliferacji nowotworu, ale z naciekania skupisk guza (w tym niewielkich, wcześniej niezidentyfikowanych) przez komórki endogennego układu odpornościowego.

Odpowiedź wg kryteriów irRC oceniana jest na podstawie sumy wymiarów zmian mierzalnych. Za zmiany mierzalne uznaje się zmiany o minimalnych wymiarach 5x5 mm. W badaniu wyjściowym obliczana jest suma dwóch największych wymiarów (SPD) maksymalnie 5 zmian odpowiednich do dalszej analizy. W każdym kolejnym badaniu sumowane są SPD pierwotne i maksymalnie 5 nowych mierzalnych zmian, zaś odpowiedź na leczenie jest definiowana na podstawie zmian sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian. Zmniejszenie sumy wymiarów musi być ocenione w odniesieniu do pomiaru podczas badania wyjściowego. Kategorie odpowiedzi zmian zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
Kategorie odpowiedzi zgodnie z kryteriami irRC

Kategoria odpowiedzi	Ocena sumy wymiarów zmian
<b>irCR – całkowita odpowiedź immunologiczna</b> (ang. <i>immune-related complete response</i> )	Ustąpienie wszystkich zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym
<b>irPR – częściowa odpowiedź immunologiczna</b> (ang. <i>immune-related partial response</i> )	Zmniejszenie sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian o przynajmniej 50% w porównaniu z badaniem wyjściowym, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym
<b>irSD – stabilizacja immunologiczna choroby</b> (ang. <i>immune-related stable disease</i> )	Zmniejszenie o mniej niż 50% lub zwiększenie o mniej niż 25% sumy wymiarów wszystkich ocenianych zmian, w tym również tych, które pojawiły się w trakcie i bezpośrednio po leczeniu indukcyjnym
<b>irPD – progresja immunologiczna choroby</b> (ang. <i>immune-related progressive disease</i> )	Zwiększenie wymiarów jednej lub większej liczby ocenianych zmian o więcej niż 25%

#### A.8.3.1 Ogólna odpowiedź

Odpowiedzi irCR, irPR oraz irPD wymagają potwierdzenia poprzez dodatkowe badanie po upływie nie więcej niż 4 tygodni, ponieważ duża część pacjentów wykazuje tendencje do uzyskiwania odpowiedzi

na leczenie w ciągu 4 tygodni od początkowej irPD. Poniższa tabela (Tabela 40) przedstawia algorytm oceniania ogólnej odpowiedzi irRC na podstawie wszystkich wykonanych badań.

**Tabela 40.**  
**Kryteria odpowiedzi na leczenie z wykorzystaniem leków immunoonkologicznych**

Ogólna odpowiedź	Zmiany mierzalne	Zmiany niemierzalne	
wg kryteriów irRC	Określone i nowe mierzalne zmiany (wymiar) [%]	Nieokreślone zmiany	Nowe niemierzalne zmiany
irCR	↓100	Brak	Brak
irPR	↓100	Stabilne	Obecne
irPR	↓100	Jednoznaczna progresja	Obecne
irPR	↓≥50	Brak/obecne	Obecne
irPR	↓≥50	Jednoznaczna progresja	Obecne
irSD	↓<50 - ↑<25	Brak/obecne	Obecne
irSD	↓<50 - ↑<25	Jednoznaczna progresja	Obecne
irPD	↑≥25	Obecne	Obecne

## A.9. Badania kliniczne w toku

Tabela 41.  
Badania kliniczne w toku (clinicaltrials.gov i EU CTR)

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / sponsor
<b><u>NCT02823574/ EudraCT 2016-00725-39:</u></b> Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab Versus Nivolumab in Combination With Ipilimumab Placebo in Patients With Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (CheckMate 714)	<b>Typ:</b> RCT <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z diagnozą płaskonabłonkowego raka głowy i szyi w postaci rozsiaanej lub nawrotowej	315	NVB + Ipilimumab vs NVB + PLC	IX 2016/ II 2018 / Bristol-Myers Squibb
<b><u>NCT02684253:</u></b> Screening Trial of Nivolumab With Image Guided, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Versus Nivolumab Alone in Patients With Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC)	<b>Typ:</b> RCT (II faza) <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi	40	NVB vs NVB + Stereotactic Body Radiotherapy	II 2016 / II 2018 / Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b><u>NCT03114163:</u></b> A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558) in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN) Progressing on or After Platinum-Based Therapy	<b>Typ:</b> nRCT <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, po chemioterapii opartej na pochodnych platyny	385	NVB	V 2017/ VII 2024/ Bristol-Myers Squibb
<b><u>NCT03114163:</u></b> A Phase II, Multicenter, Non Randomized, Open Label Study of Nivolumab In Recurrent and/or Metastatic Salivary Gland Carcinoma of the Head and Neck	<b>Typ:</b> nRCT (II faza) <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z przerzutowym i/lub nawrotowym rakiem gruczołu ślinowego z grupy nowotworów głowy i szyi, z progresją w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania i niekwalifikujący się do leczenia miejscowego	92	NVB	III 2017/ IX 2019/ UNICANCER

Tytuł (identyfikator)	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / sponsor
<b>NCT03226756: A Safety Study of Nivolumab in Patients With Recurrent and/or Metastatic Platinum-refractory Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (SCCHN)</b>	<b>Typ:</b> nRCT (II faza) <b>Etap:</b> w toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli pacjenci z przerzutowym i/lub nawrotowym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi, po chemioterapii opartej na pochodnych platyny, niekwalifikujący się do leczenia miejscowego	173	NVB	VII 2017/ VI 2019/ UNICANCER



## A.10. Skale i formularze do oceny wiarygodności włączonych badań

Tabela 42.  
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
		Suma	

Tabela 43.  
Kryteria oceny ryzyka błędu systematycznego zgodnie z Cochrane Handbook

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>PROCES RANDOMIZACJI</b> Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
<b>Niskie</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy z wykorzystaniem kodu randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>);</li> <li>• System komputerowy (<i>computer random number generator</i>);</li> <li>• Rzut monetą (<i>coin tossing</i>);</li> <li>• Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>);</li> <li>• Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>);</li> <li>• Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>);</li> <li>• Minimalizacja (przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup).</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy z wykorzystaniem kodu wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia;</li> <li>• Selekcji na podstawie daty rejestracji;</li> <li>• Selekcji na podstawie numeru kartoteki.</li> </ul> <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selekcja na podstawie oceny lekarza;</li> <li>• Selekcja na podstawie preferencji uczestnika;</li> <li>• Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych;</li> <li>• Selekcja na podstawie dostępności interwencji.</li> </ul>

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Niejasne / nieznanne	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
<b>UKRYCIE KODU ALOKACJI</b> Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Niskie	Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę);</li> <li>• Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem;</li> <li>• Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.</li> </ul>
Wysokie	Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Otwarty system alokacji (np. listy kodów);</li> <li>• Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste);</li> <li>• System oparty na dacie urodzenia;</li> <li>• System oparty na numerze kartoteki;</li> <li>• Jakikolwiek inny proces niegwarantujący poufności procesu alokacji.</li> </ul>
Niejasne / nieznanne	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
<b>ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU</b> Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Niskie	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
Wysokie	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.</li> </ul>
Niejasne / nieznanne	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.</li> </ul>
<b>ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI</b> Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.	
Niskie	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>nie wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.</li> </ul>
Wysokie	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie <b>wpływa</b> na wynik badania;</li> <li>• Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem detekcji.</li> </ul>
Niejasne / nieznanne	Którekolwiek z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.</li> </ul>

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
<b>NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY</b> <b>Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak utraty z badania;</li> <li>• Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;</li> <li>• Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;</li> <li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie one wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);</li> <li>• W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;</li> <li>• W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;</li> <li>• W analizie <i>as treated</i> zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;</li> <li>• Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania, by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);</li> <li>• W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.</li> </ul>
<b>RAPORTOWANIE WYNIKÓW</b> <b>Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.</b>	
<b>Niskie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;</li> <li>• Pomimo iż protokół badania jest niedostępny, wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.</li> </ul>
<b>Wysokie</b>	<p>Którekolwiek z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;</li> <li>• Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;</li> <li>• Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w metaanalizie;</li> <li>• Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.</li> </ul>
<b>Niejasne / nieznanne</b>	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.
<b>INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ</b> <b>Błędy nieuwzględnione powyżej.</b>	
<b>Niskie</b>	Badanie wydaje się pozbawione innych błędów.
<b>Wysokie</b>	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;</li> <li>• Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;</li> <li>• Inne.</li> </ul>

Ryzyko błędu	Kryteria oceny
Niejasne / nieznanne	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;</li> <li>• Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.</li> </ul>

Tabela 44.  
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy założenia przeglądu były przedstawione „a priori”?</b></p> <p>Pytanie badawcze i kryteria włączenia powinny być ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu. <i>Ważne: Aby zaznaczyć „tak” w dokumencie musi znaleźć się odwołanie do protokołu, zatwierdzenie poprawności etycznej lub wcześniej opisane/opublikowane cele badania.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>2. Czy wybór badań do przeglądu i ekstrakcja danych były przeprowadzane przez dwóch niezależnych analityków?</b></p> <p>Wyniki badań powinny być ekstrahowane przez co najmniej 2 niezależnych analityków, a wszystkie niezgodności powinny być ustalane za pomocą konsensusu. <i>Ważne: 2 osoby powinny przeprowadzać selekcję badań, 2 osoby powinny przeprowadzać ekstrakcję wyników, ostateczny wynik powinien być ustalony na drodze konsensusu lub na zasadzie sprawdzenia poprawności przez drugiego analityka</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>3. Czy przeprowadzono obszerne przeszukiwanie literatury?</b></p> <p>Przeszukanie co najmniej dwóch elektronicznych źródeł danych. W treści przeglądu powinny być zawarte nazwy użytych baz danych (np. Central, EMBASE, MEDLINE) oraz daty przeszukań (rok). Należy też podać słowa kluczowe / definicje MESH oraz, jeśli to możliwe, pełną strategię wyszukiwania. Przeszukanie powinno być uzupełnione o aktualne dane, przeglądy, podręczniki, specjalistyczne rejestry, stanowiska ekspertów w danej dziedzinie, oraz poprzez przegląd referencji w odnalezionych badaniach. <i>Ważne: Jeśli co najmniej 2 bazy danych zostały użyte do wyszukiwania, plus jedno źródło dodatkowe, zaznacz „tak” (Cochrane register/Central liczą się jako 2 bazy, „szara literatura” liczy się jako źródło dodatkowe).</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>4. Czy status publikacji był brany pod uwagę jako kryterium włączenia?</b></p> <p>Autorzy powinni określić, czy przeszukiwanie było przeprowadzone niezależnie od statusu publikacji i czy jakiegokolwiek prace były wykluczane z powodu statusu lub języka w jakim była pisana. <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie podkreślono, że przeszukiwano także „szarą” lub niepublikowaną literaturę, zaznacz „tak”</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>5. Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?</b></p> <p>Autorzy powinni przedstawić listę wszystkich badań włączonych i wykluczonych. <i>Ważne: Akceptowalne jest umieszczenie badań wykluczonych w referencjach. Jeżeli dostęp do listy badań przedstawiono w formie linku do strony internetowej, ale odnośnik nie działa – zaznacz „nie”.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystyki włączonych badań?</b></p> <p>Charakterystyki powinny być przedstawione w formie zbiorczej (np. w tabeli) i zawierać informacje na temat uczestników badania, interwencji i wyników. Charakterystyki wszystkich włączonych badań powinny zawierać zakres istotnych informacji np. wiek pacjenta, rasę, płeć, istotne dane społeczno-ekonomiczne, stan choroby, jej czas trwania i nasilenie, a także informacje o chorobach współistniejących. <i>Ważne: Format charakterystyk inny niż tabela jest akceptowalny, o ile wszystkie istotne informacje są zawarte.</i></p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć <input type="checkbox"/> Nie dotyczy

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>7. Czy jakość włączonych badań została oceniona i udokumentowana?</b></p> <p>Metody oceny badań powinny być przedstawione „a priori”.  <i>Ważne: Do oceny badań można użyć narzędzi oceny jakości takich jak skala Jadad, oszacowanie ryzyka błędu, analiza wrażliwości itd. lub opisu jakości poszczególnych elementów badania. Rezultat należy podać dla każdego badania osobno (opisanie jako „wysoka” lub „niska” jakość jest akceptowalne).</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>8. Czy jakość metodologiczna włączonych badań została wzięta pod uwagę przy formułowaniu wniosków z przeglądu?</b></p> <p>We wnioskach należy wziąć pod uwagę jakość metodologiczną badań; ocena jakości powinna też być wyraźnie podkreślona przy formułowaniu zaleceń.  <i>Ważne: Akceptowalne jest zdanie „Należy ostrożnie interpretować uzyskanie wyniki w związku z niską jakością włączonych badań”. Nie można zaznaczyć „tak”, jeżeli w pytaniu 7 zaznaczono „nie”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>9. Czy metody użyte w celu uzyskania łącznych wyników badań są odpowiednie?</b></p> <p>Dla wyników skumulowanych należy wykonać test, w celu oszacowania homogeniczności badań (np. test zgodności Chi-kwadrat dla homogeniczności, I<sup>2</sup>). Jeżeli istnieje heterogeniczność, należy użyć modelu z efektem zmiennym (random-effect model) i/lub rozważyć kliniczną stosowność kumulacji wyników.  <i>Ważne: Zaznacz „tak” jeśli heterogeniczność jest wspomniana lub opisana (np. jeśli znajduje się informacja że, wyniki nie mogą być kumulowane ze względu na wysoką heterogeniczność pomiędzy badaniami).</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>10. Czy w przeglądzie znalazła się ocena prawdopodobieństwa błędu?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Ocena błędu publikacji powinna być przedstawiona zarówno w formie graficznej (np. wykres lejkowy; funnel plot) i/lub wynik testu statystycznego (np. test regresji Eggera, Hedgesa-Olkena).  <i>Ważne: Jeżeli w przeglądzie nie zawarto testu statystycznego lub wykresu lejkowego, zaznacz „nie”. Jeśli autorzy podkreślili, że błąd publikacji nie może być oceniony z powodu małej liczby włączonych badań (&lt;10), zaznacz „tak”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>
<p><b>11. Czy w przeglądzie wspomniano o konflikcie interesów?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Autorzy powinni jasno określić potencjalne źródła finansowania, zarówno odnoszące się do ocenianego przeglądu jak i do poszczególnych badań włączonych do przeglądu.  <i>Ważne: Jeżeli autorzy wskazują źródło finansowania / wsparcia dla przeglądu systematycznego oraz dla wszystkich włączonych badań, zaznacz „tak”.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Tak  <input type="checkbox"/> Nie  <input type="checkbox"/> Trudno powiedzieć  <input type="checkbox"/> Nie dotyczy</p>

## A.11. Formularze do ekstrakcji danych z badania

**Tabela 45.**  
**Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych**

Badanie	Ob [tyg.]	n/N (%)		Wartość p
		X	Y	

---

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.

**Tabela 46.**  
**Formularz do ekstrakcji danych ciągłych**

Badanie	Ob [tyg.]	X		Y		Wartość p
		N	Średnia ( $\pm$ SD)	N	Średnia ( $\pm$ SD)	

---

a) Wartość p dla porównania dwóch interwencji.